



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA E A  
APLICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS NO MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS ANESTÉSICOS EM 19 CENTROS DE ATENDIMENTO MÉDICO-  
VETERINÁRIO

SARA FERNANDES COELHO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira  
São Braz

Doutora Maria Manuela Castilho  
Monteiro de Oliveira

Mestre Amândio José Soares Dourado

ORIENTADOR

Mestre Amândio José Soares  
Dourado

CO-ORIENTADORA

Doutora Lisa Alexandra Pereira  
Mestrinho

2017

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA E A  
APLICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS NO MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS ANESTÉSICOS EM 19 CENTROS DE ATENDIMENTO MÉDICO-  
VETERINÁRIO

SARA FERNANDES COELHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira

São Braz

Doutora Maria Manuela Castilho

Monteiro de Oliveira

Mestre Amândio José Soares Dourado

ORIENTADOR

Mestre Amândio José Soares

Dourado

CO-ORIENTADORA

Doutora Lisa Alexandra Pereira

Mestrinho

2017

LISBOA

---

**Para o meu querido Boris (2005-2014)**

*“If there are no dogs in heaven then when I die I want to go where they went.”*

*– Will Rogers*

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, a quem devo tudo, por sempre terem acreditado na menina que corria os quintais atrás dos animais quando eu, por vezes, não acreditei. Por terem suportado e permitido este sonho. Também à minha irmã, por todos os conselhos, apoio e discussões. Espero deixar-vos orgulhosos!

Ao Dr. Amândio Dourado e orientador, pela ideia deste trabalho e, gentilmente, ter suportado parte dos custos envolvidos. Através do seu modo entusiasta e gosto por ensinar, soube mostrar, a mim e aos meus colegas de estágio, o mundo cativante da anestesia. Obrigada por toda a partilha gratuita de conhecimento e disponibilidade.

À Professora e co-orientadora, Lisa Mestrinho, pela rápida correção e pelas sugestões que fortaleceram este trabalho, mesmo durante um período pessoal de menor disponibilidade. Muito obrigada!

Ao meu namorado, Miguel, por toda a amizade, paciência e companheirismo que tornaram esta última etapa mais leve e afortunada. O teu apoio foi e é inestimável. Obrigada por me fazeres acreditar que consigo ser tão incrível como tu.

Um grande agradecimento aos amigos que trago deste curso, por terem vivido comigo estes seis anos loucos desde o primeiro dia. Sem vocês, não teria sido tão épico, seja pela presença assídua nas festas, seja pelos momentos desconcertantes. Em especial, à Mariana, à Carlota, à Ana, ao João (Bieber) e ao Poças, por todos os dias, desabafos, telefonemas e apoio - adoro-vos.

A todas as pessoas com quem me cruzei nos meus três anos de associativismo académico, pela AEFMV, que de alguma forma me fizeram crescer pessoalmente e se tornaram grandes amigos. Em especial, à Ausenda, por quem tenho uma estima muito grande, por todas as horas de conversa, conselhos e histórias partilhadas.

Aos professores que, ao longo deste percurso, de alguma forma me marcaram e que recordarei sempre, nomeadamente a Prof. Berta São Braz, pelo elo maternal com que estima os seus alunos e o Prof. Telmo Nunes, pela sua incansável disponibilidade em ajudar e aconselhar.

Ao Dr. Luís Lima Lobo, por me ter dado a oportunidade de realizar o meu estágio curricular no Hospital Veterinário do Porto, que me permitiu aprender imenso e ganhar confiança!

Aos meus colegas de estágio, Rita, Inês, Mariana, Paulo e Ruben, por terem demonstrado sempre solidariedade e camaradagem, durante os seis meses.

A toda a equipa do HVP, em especial à Dra. Patrícia e ao Dr. Gonçalo, à enfermeira Sara, à auxiliar Alexandra e Natividade, com quem tive incontáveis momentos e conversas reconfortantes. A passagem pelo HVP foi espetacular, em parte, graças a vocês.

Ao Dr. Augusto Silva, microbiologista do laboratório INNO, uma peça-chave na elaboração deste trabalho, pela disponibilidade e ajuda preciosas em todo o processo.

À Paula, ao Zé e à Sara por me terem proporcionado momentos familiares que tornaram mais suportáveis as saudades de casa, durante a minha estadia no Porto.

Um bem-haja a todos!

## RESUMO

### ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA E A APLICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS NO MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANESTÉSICOS EM 19 CENTROS DE ATENDIMENTO MÉDICO-VETERINÁRIO

As infecções nosocomiais são uma realidade tanto em medicina humana como em medicina veterinária. Dada a crescente multi-resistência de microrganismos patogénicos às terapêuticas convencionais, a identificação de falhas humanas nos cuidados de saúde que favoreçam a sua transmissão é crucial. O acto anestésico é um procedimento que representa uma oportunidade privilegiada para o estabelecimento destas infecções, tendo em conta a enorme variedade e quantidade de medicamentos utilizados num só paciente. Inserido neste contexto, este estudo piloto procurou identificar uma fonte de contaminação e transmissão de agentes patogénicos em medicamentos anestésicos de apresentação multi-dose, através da sua análise microbiológica em ambiente clínico e hospitalar. O estudo contou com a participação de 19 CAMV, nos quais foram recolhidas amostras. As amostras recolhidas foram separadas em dois grupos: o grupo A (n=19) - medicamentos cujo excipiente possui alguma ação conservante, biocida ou bacteriostática e o grupo B (n=11) - medicamentos cujo excipiente não possui nenhuma das ações anteriores. No grupo A verificou-se 100% medicamentos negativos à contaminação e no grupo B observou-se 18,2% de positividade à contaminação bacteriana. Foram identificadas, nas duas amostras positivas, 3 isolados com potencial patogenicidade (*Citrobacter braakii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*) resistentes a várias classes de antibióticos ( $\beta$ -lactâmicos, tetraciclina, cefalosporinas, quinolonas, trimetopim e sulfamidas). E foi, ainda, realizado um questionário relativamente às boas práticas de higiene e assepsia no manuseio e preparação de medicamentos, revelando no geral uma fraca aplicação das mesmas, sendo coerente com os resultados microbiológicos: apenas 26,3% lava as mãos/usa luvas, 10,5% não utiliza material estéril, 15,78% re-utiliza a agulha no mesmo medicamento e 47,37% em medicamentos diferentes, 84,21% não desinfeta a tampa antes de preparar. Os resultados obtidos, apesar da amostra reduzida são indicativos da necessidade da melhoria das práticas utilizadas na manipulação de medicamentos anestésicos em apresentação multidose nos CAMV.

**Palavras-chave:** anestesia | prática anestésica | infecções nosocomiais | medicamentos multi-dose

## ABSTRACT

### PRELIMINARY STUDY ON MICROBIOLOGICAL CONTAMINATION AND THE APPLICATION OF GOOD PRACTICES ON THE HANDLING AND PREPARATION OF ANESTHETIC DRUGS IN 19 CENTERS FOR MEDICAL-VETERINARY CARE

Nosocomial infections are a reality in both human and veterinary medicine. Given the increasing multi-resistance of pathogenic microorganisms to conventional therapies, the identification of human flaws in health care that favor their transmission is crucial. Anesthetic procedures represent a privileged opportunity for the establishment of these infections, taking into account the enormous variety and quantity of drugs used in a single patient. In this context, this pilot study sought to identify a source of contamination and transmission of pathogens in multidose presentation anesthetic drugs through microbiological analysis in clinical and hospital settings. The study counted on the participation of 19 CAMVs, in which samples were collected. The collected samples were separated into two groups: group A (n = 19) - drugs whose excipient has some conservative, biocidal or bacteriostatic action and group B (n = 11) - drugs whose excipient does not have any of the previous actions. In group A, 100% negative drugs were present, and in group B, 18.2% positivity to bacterial contamination was observed. Three bacteria with potential pathogenicity (*Citrobacter braakii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*) resistant to several classes of antibiotics ( $\beta$ -lactams, tetracyclines, cephalosporins, quinolones, trimethoprim and sulfamides) were identified in the two positive samples. A questionnaire was carried out regarding the good practices of hygiene and asepsis in the management and preparation of drugs, generally revealing poor application of them, consistent with microbiological results: only 26.3% wash their hands / wear gloves, 10.5% do not use sterile material, 15.78% reuse the needle in the same drug and 47.37% on different drugs, 84.21% did not disinfect the cap prior to preparation. The results obtained, despite the reduced sample, are indicative of the need to improve the practices used in the manipulation of anesthetic drugs in multidose presentation in CAMV.

**Keywords:** anesthesia | anesthetic practice | nosocomial infections | multi-dose vials



# ÍNDICE GERAL

ÍNDICE GERAL .....	viii
LISTA DE FIGURAS .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	ix
PARTE I – RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR .....	1
PARTE II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	3
II.1. Enquadramento Histórico – História da Assepsia e a estrita relação com a Microbiologia .....	3
II.2. Formas farmacêuticas .....	5
II.2.1. Apresentações farmacêuticas comuns de medicamentos anestésicos injectáveis em clínica de pequenos animais .....	6
II.3. Morbilidade relacionada com a anestesia em pequenos animais .....	8
II.4. Infecções Nosocomiais (IN) .....	10
II.4.1. Conceito .....	11
II.4.2. Tipos de IN .....	11
II.4.2.1. Infecções associadas ao aparelho urinário .....	11
II.4.2.2. Infecções no local do procedimento cirúrgico .....	12
II.4.2.3. Infecções da corrente sanguínea .....	14
II.4.2.4. Infecções associadas ao aparelho respiratório - pneumonia .....	15
II.4.2.5. Infecções associadas ao aparelho gastro-intestinal - diarreia .....	16
II.4.3. Microrganismos patogénicos responsáveis .....	17
II.4.3.1. Microrganismos multi-resistentes (MR) .....	17
II.4.3.1.1. <i>Acinetobacter</i> spp. ....	17
II.4.3.1.2. <i>Pseudomonas</i> spp. ....	18
II.4.3.1.3. <i>Salmonella</i> spp. ....	18
II.4.3.1.4. <i>Staphylococcus</i> spp. ....	19
II.4.3.1.5. <i>Escherichia coli</i> .....	19
II.4.3.1.6. <i>Enterococcus</i> spp. ....	20
II.5. Contaminação de medicamentos em apresentação multi-dose .....	21
II.6. Papel das boas práticas na manipulação de anestésicos na prevenção da contaminação e infeção .....	22
II.6.1. Higienização das mãos .....	23
II.6.2. Prevenção da contaminação dos medicamentos .....	23
II.7. Prevenção, controlo e vigilância de IN .....	24
PARTE III – ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA E APLICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS NO MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANESTÉSICOS EM 19 CENTROS DE ATENDIMENTO MÉDICO VETERINÁRIO .....	26
III.1. Objetivo .....	26
III.2. Material e Métodos .....	26
III.2.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	26
III.2.2. Protocolo .....	27
III.3. Resultados .....	31
III.3.1. Condições ambientais de conservação .....	31
III.3.2. Análise Microbiológica .....	32
III.3.3. Questionário sobre as boas práticas de assepsia e higiene no manuseio e preparação de medicamentos .....	33
PARTE IV – DISCUSSÃO .....	39
PARTE V – CONCLUSÃO .....	47
BIBLIOGRAFIA .....	48
ANEXO I – Caso clínico anestésico de um cão. “Fidel” .....	60
ANEXO II – Questionário sobre as boas práticas de assepsia e higiene no manuseio e preparação de medicamentos no acto anestésico .....	67

ANEXO III - Proposta de guia de boas práticas no manuseamento de medicamentos e outros na prevenção da contaminação adaptadas à realidade clínica veterinária em Portugal .....	68
ANEXO IV - Proposta de vários sistemas de vigilância de controlo da contaminação e infeção.....	70

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ampola de vidro dose-única. ....	6
Figura 2 - Frasco de vidro multi-dose. ....	7
Figura 3 - Algoritmo de higienização de mãos (ASA, 2016).....	23
Figura 4 - Localização distrital dos CAMV participantes no estudo. ....	27
Figura 5 - Mini data logger - teste 174H .....	28
Figura 6 - Frequência absoluta dos valores da temperatura (°C).....	32
Figura 7 - Frequência absoluta dos valores da humidade relativa (%). ....	32
Figura 8 - Frequência absoluta das respostas do questionário nas 11 Clínicas.....	35
Figura 9 - Frequências absolutas das respostas do questionário nos 8 Hospitais.....	36
Figura 10 - Frequências absolutas das respostas dadas ao questionário nos 19 CAMV. ....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de excipientes e respectivos exemplos (Allen et al., 2011) constituintes de medicamentos comuns na prática clínica de pequenos animais.....	8
Tabela 2 - Agentes importantes na clínica de pequenos animais (Stull & Weese, 2015). ....	17
Tabela 3 - Lista de substâncias ativas utilizadas no estudo.....	28
Tabela 4 - Lista das substâncias ativas incluídas nos medicamentos de cada amostra. ....	29
Tabela 5 - (Continuação) Lista das substâncias ativas incluídas nos medicamentos de cada amostra. ....	30
Tabela 6 - Frequência absoluta e relativa dos resultados microbiológicos.....	32
Tabela 7 - Caracterização das amostras positivas: identificação do agente microbiano e respectivo teste de sensibilidade aos antibióticos. ....	33
Tabela 8 - Boas práticas observadas.....	38
Tabela 9 - Concordância entre práticas respondidas e observadas. Teste $\kappa$ de Cohen. ....	38

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAMV – Centro de Atendimento Médico Veterinário  
 ECMR – *Escherichia coli* multi-resistente  
 ERV – *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina  
 ID – Intradérmico  
 IM – Intramuscular  
 IN – Infecção nosocomial  
 IV – Intravenoso  
 MV – Médico Veterinário  
 SAMR – *Staphylococcus aureus* multi-resistente  
 SC – Subcutâneo  
 SPMR – *Staphylococcus pseudintermedius* multi-resistente

## PARTE I – RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR

Como parte integrante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, pela Universidade de Lisboa, realizei o meu estágio curricular, na área de clínica de pequenos animais, no Hospital Veterinário do Porto. Teve a duração de 6 meses, de 15 de Setembro de 2016 a 15 de Março de 2017, com um total aproximado de 1600 horas, sob direcção clínica do Dr. Luís Lima Lobo e orientação do Dr. Amândio Dourado.

Durante este período, tive a oportunidade de observar e participar em diversos atos médicos quando, em simultâneo, consolidei e apliquei conhecimentos teóricos adquiridos nos anos anteriores.

A organização pelas diversas áreas de atividade foi, semanalmente, rotativa: consultas gerais (ex: primeiras consultas, vacinas, desparasitações) e de especialidade (ex: cardiologia, dermatologia, oftalmologia e neurologia), sem esquecer o seu *follow-up*; internamento (ex: administração de medicamentos, colheita de sangue, realização e interpretação de análises, colocação de catéteres, cistocentese, exame clínico, monitorização hemodinâmica - medição de pressão arterial, electrocardiograma); cirurgia de tecidos moles (esplenectomias, ovariectomias, orquiectomias, valvuloplastias, biópsias intestinais, destartarizações, cesarianas e extrações dentárias) cirurgia minimamente invasiva (correção de PDA e colocação de *stent* ureteral com recurso a fluoroscopia) e cirurgia ortopédica (resolução de fracturas simples e compostas, ressecção da cabeça do fémur); anestesia (ex: preparação do animal, planeamento e discussão do protocolo anestésico para cada paciente, preparação de equipamento e de medicação, acompanhamento das várias fases do acto anestésico e monitorização anestésica); imagiologia (ex: radiografia, ecografia e ecocardiografia, tomografia, endoscopia e fluoroscopia); urgências e cuidados intensivos; e, por fim, oncologia, tendo sido esta área com, sensivelmente, menor incidência. As áreas que me permitiram melhor desenvolvimento prático, devido à sua maior casuística, foram: medicina interna, anestesia e cirurgia - tendo tido a oportunidade de realizar orquiectomias supervisionadas e dirigidas pelo médico cirurgião assim como treinar técnicas de sutura.

Vejo necessidade em fazer uma salvaguarda relativamente às urgências e cuidados intensivos que, devido à sua natureza e frequência, foram inacreditavelmente estimulantes proporcionando excelentes momentos de aprendizagem.

Num plano informal, com uma periodicidade semanal, foram, também, criados momentos de discussão sobre um tema, artigo científico ou caso clínico, de forma a aprofundar os conhecimentos teóricos e melhorar o raciocínio de diagnóstico, sempre orientado por um médico veterinário.

## PARTE II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### II.1. Enquadramento Histórico – História da Assepsia e a estrita relação com a Microbiologia

A grande evolução da cirurgia é, indiscutivelmente, consequência da descoberta do éter por *Morton* e de todos os seguintes que tornaram a *anestesia* uma ciência.

Esta permitiu não só salvar a vida do paciente, que por si só daria mais confiança ao cirurgião, como também ofereceu a oportunidade de se realizarem intervenções mais extensas e complexas (Román, 2010).

No entanto, a taxa de mortalidade pós-cirúrgica era demasiado elevada, o que tornava o trabalho frustrante. O obstáculo paralelo a vencer era a infeção (Román, 2010). A *assepsia* foi um conceito difícil de definir e de instituir. É importante fazer uma salvação ao inestimável contributo da Microbiologia neste campo, sendo quase impossível não ser mencionado neste enquadramento.

Em 1861, *Louis Pasteur* (1822-1895), um dos maiores cientistas do séc. XIX, conseguiu derrubar, a partir de ensaios no seu laboratório, a controvérsia da Geração Espontânea e demonstrou como manter soluções estéreis, em 1861. A primeira demonstração da relação entre as bactérias e a putrefacção, sugerida por *Pasteur*, na infeção das feridas aconteceu pela mão do cirurgião inglês, *Joseph Lister* (1827-1912) que utilizou substâncias *anti-sépticas* para eliminar os microrganismos existentes nas feridas, em 1880 (Willey, Sherwood & Woolverton, 2008). Esta estratégia fez disparar a taxa de sucesso das intervenções (Schlich, 2012), designada, hoje, por *antisepsia*.

Porém, a *assepsia* foi, inicialmente, introduzida pelo húngaro, *Ignaz Phillip Semmelweis* (1818-1865), ao constatar que a taxa de mortalidade maternal entre duas clínicas do mesmo hospital era totalmente díspar e, uma delas, significativamente elevada. Em 1847, *Semmelweis* introduziu um protocolo de lavagem de mãos com cloro antes da entrada na maternidade. Em apenas um ano, a taxa de mortalidade maternal diminuiu drasticamente. Contudo, esta prática não foi muito bem aceite e só, mais tarde, a ideia de *Lister* ganhou força (Loudon, 2013) e serviu de base à *assepsia* actual. Apenas em 1876, foi demonstrada a estrita relação causal entre uma bactéria específica e a doença por, *Robert Koch* (1843-1910), outra figura estimada da Microbiologia (Willey et al., 2008).

Em 1878, *Pasteur* escreveu que os cirurgiões deveriam ser igualmente meticolosos e cuidadosos, como ele no seu laboratório; pois após lavarem as mãos, deveriam lavar os seus instrumentos e passá-los pela chama, de forma a evitar a contaminação (Schlich, 2012).

As cirurgias eram realizadas usualmente em anfiteatros, sob o olhar atento e curioso de uma audiência numerosa, estando mesmo os cirurgiões a envergar o vestuário do quotidiano (Schlich, 2012), o que, aos olhos dos actuais, soa totalmente inadequado.

*Gustav Adolf Neuber* (1850-1932), afirmou ser mais lógico um sistema de anti-contaminação, *asepsia*, ao invés do uso de substâncias *anti-sépticas* (Schlich, 2012), tendo re-inventado a visão sobre como evitar a infeção. Este sistema de anti-contaminação recaiu não só sobre a esterilização dos instrumentos cirúrgicos como sobre o vestuário utilizado, através dos métodos usados por *Pasteur* no seu laboratório, que foram testados e inovados. Assim e, uma vez que a chama tornava rombos os instrumentos aguçados, estes foram esterilizados de água fervente; já o vestuário sofria o mesmo tratamento térmico com calor húmido num autoclave, semelhante ao de *Koch*. O uso de *anti-sépticos* passou a constituir um complemento à prevenção da infeção (Schlich, 2012).

*Hermann Kummell* (1852-1937), ao contrário de *Lister* que apenas se baseou na suposição, realizou estudos bacteriológicos e chamou a atenção para as mãos, defendendo que o contacto directo destas era mais significativo na contaminação do que a exposição das feridas ao ar; e que a água, sabão e uma escova na lavagem das mãos eram mais eficazes que muitos *anti-sépticos*. Em 1888, foi publicado um procedimento padrão de desinfeção das mãos: primeiro água e sabão, segundo álcool e, por fim, um anti-séptico (Schlich, 2012).

Foi através do “*Guide to aseptic wound treatment*”, de 1892, de *Kurt Schimmelbuch*, que a *asepsia* ganhou importância em larga escala. Nele encontravam-se recomendações como as já referidas: ferver os instrumentos em água sódica; efectuar a esterilização do vestuário pouco antes da sua utilização e este só retirado da autoclave no momento da mesma; todos os participantes deveriam encontrar-se devidamente equipados; assim como, a utilização de panos de campo, para evitar a contaminação das feridas. A *asepsia* dos tecidos circundantes só foi introduzida mais tarde (Schlich, 2012).

Uma vez que a monitorização destes métodos era garantida pelo uso de uma tira de papel impregnada com tinta termocrómica, era altura de procurar outros pontos fracos. Os anfiteatros com numerosas audiências viram o seu fim, com o resultado de análises laboratoriais, cujo número de microrganismos suspensos no ar se revelou dez vezes superior ao de uma sala isolada e asséptica. O vestuário foi, então, complementado com toucas e sapatos de borracha. As máscaras foram introduzidas pela ocorrência de contaminação das feridas pela microbiota na cavidade oral, transportadas por gotas de saliva, expelidas durante o discurso (Schlich, 2012).

Em meados do séc. XX, apareceram os primeiros antimicrobianos que facilmente libertaram a comunidade do medo da infeção e criaram a falsa ideia de que esta jamais

seria um entrave. Contudo, hoje, deparamo-nos com uma realidade bastante diferente e alarmante de multi-resistência bacteriana e infeções nosocomiais.

Tal como aconteceu com a anestesia, a mudança de mentalidades permitiu a evolução da nossa profissão, naturalmente acompanhada com a introdução da assepsia, que conquistou o seu lugar legítimo.

## **II.2. Formas farmacêuticas**

Existem, actualmente, à disposição várias formas farmacêuticas que nos permitem realizar a terapêutica da forma mais fácil e prática consoante a necessidade:

- ✓ Formas sólidas ou sólidas modificadas: pó, granulado, cápsula, comprimido, etc;
- ✓ Formas semi-sólidas ou transdermais: creme, gel, pomada, pasta cutânea, etc;
- ✓ Formas líquidas: solução ou dispersão (para administração oral ou tópica);
- ✓ Preparações parentéricas: solução, suspensão e emulsão injectáveis, etc (Allen, Popovich & Ansel, 2011; INFARMED, 2005).

As formas farmacêuticas para injectáveis são administradas por diferentes vias parentéricas – intradérmica (ID), intramuscular (IM), intravenosa (IV) e subcutânea (SC) – consoante o objectivo da administração, período de latência e duração da ação, volume a administrar e as propriedades da substância em si. Podem ser classificados, de acordo com a Famacopeia Portuguesa, em vários tipos:

- ✓ Preparações injectáveis: “são soluções, emulsões ou suspensões estéreis preparadas por dissolução, emulsificação ou dispersão das substâncias ativas e, eventualmente, de excipientes, em água para preparações de injectáveis, num líquido não aquoso estéril apropriado ou numa mistura destes dois líquidos” (ex: insulina, propofol) (Allen et al., 2011; INFARMED, 2005);
- ✓ Pós para injeção ou para perfusão: “são preparações sólidas estéreis distribuídas pelos seus recipientes definitivos que após agitação com o volume prescrito de um líquido específico estéril, originam rapidamente uma solução límpida e praticamente isenta de partículas ou uma suspensão uniforme” (ex: cefuroxima) (Allen et al., 2011; INFARMED, 2005);
- ✓ Preparações para perfusão: “são soluções aquosas ou emulsões de fase externa aquosa, estéreis e normalmente isotónicas com o sangue e são principalmente destinadas a serem administradas em grande volume” (INFARMED, 2005);

- ✓ Preparações para injeção ou para perfusão após diluição: “são preparações estéreis destinadas a serem administradas por perfusão, após serem diluídas até ao volume prescrito com um líquido apropriado” (INFARMED, 2005);
- ✓ Implantes: “são preparações sólidas, estéreis, de tamanho e forma apropriados para a implantação parentérica, assegurando a libertação da(s) substância(s) num período longo de tempo” (INFARMED, 2005).

### **II.2.1. Apresentações farmacêuticas comuns de medicamentos anestésicos injectáveis em clínica de pequenos animais**

A maioria dos medicamentos incluídos num protocolo anestésico, assim como outras classes de medicamentos, são geralmente apresentados em dois formatos:

- ✓ Dose-única: recipiente hermético que contém uma quantidade estéril de medicamento determinada para uma única dose de administração parentérica (Allen et al., 2011). Disponível em ampola de vidro ou de plástico (Figura 1) ou frasco de dose-única.

Figura 1 - Ampola de vidro dose-única.



Fonte: Sara Coelho, 2017.

- ✓ Multi-dose: recipiente hermético que permite preparar quantidades sucessivas do seu conteúdo sem alterar a qualidade ou pureza do restante (Allen et al., 2011). Geralmente em frasco de vidro com capacidade variável (superior às ampolas de vidro e aos frascos semelhantes de dose-única), acondicionado com uma tampa butílica e selado com uma cápsula de alumínio (Figura 2). A tampa permite a penetração da agulha sem remoção ou destruição da mesma, protegendo o conteúdo da contaminação do ar, daí que a esterilidade deve ser mantida com o uso de agulha estéril (Allen et al., 2011). Quanto



maior o volume, mais vezes será a tampa penetrada o que pode levar à perda da esterilidade (Allen et al., 2011).

Figura 2 - Frasco de vidro multi-dose.



Fonte: Sara Coelho, 2017.

Geralmente, na composição de soluções ou suspensões para injetáveis, são incluídos excipientes – “ingredientes farmacologicamente inactivos numa forma de apresentação” (Allen et al., 2011, p.676, tradução livre) – cuja função pode variar em diferentes formulações, tendo portanto, um objectivo específico no produto final. De entre as várias funções nas formas líquidas, os excipientes podem assumir o papel de solvente, de acidificante ou alcalinizante, de antioxidante, de agente de tonicidade ou de preservante antimicrobiano (Tabela 1). A adição destas substâncias segue requisitos legais específicos e é restrita a alguns produtos, tendo como objetivo aumentar a estabilidade e utilidade, sendo inócuas nas quantidades administradas e sem interferência com a eficácia terapêutica da preparação (Allen et al., 2011).

Os preservantes antimicrobianos podem ser adicionados em concentrações que previnem ou eliminam microrganismos ao mesmo tempo que não se tornam tóxicos ou irritantes quando administradas por vias parentéricas (Allen et al., 2011).

Tabela 1 - Tipos de excipientes e respectivos exemplos (Allen et al., 2011) constituintes de medicamentos comuns na prática clínica de pequenos animais.

Excipiente	Exemplo	Exemplo de medicamento
<b>Solvente</b>	Água para injectáveis Água destilada Álcool benzílico	Alfaxalan® 10 mg/ml (DGAV, 2017) Calmivet® 5 mg/ml (DGAV, 2013) Bupaq® 0.3 mg/ml (DGAV, 2016) Semfortan® 10 mg/ml (DGAV, 2014b) Fentadon® 50 µg/ml (DGAV, 2012b) Nimatek® 100 mg/ml (DGAV, 2014a)
<b>Antioxidante</b>	Metabissulfito de sódio Ácido ascórbico	Adrilan® 1 mg/ml (DGAV, 2010)
<b>Agente de tonicidade</b>	Cloreto de sódio	Dolorex® 10 mg/ml (DGAV, 2012a) Alvegesic® 10 mg/ml (DGAV, 2011) Semfortan® 10 mg/ml (DGAV, 2014b)
<b>Alcalinizante</b>	Hidróxido de sódio Carbonato de sódio Bicarbonato de sódio	Nimatek® 100 mg/ml (DGAV, 2014a) Fentadon® 50 µg/ml (DGAV, 2012b)
<b>Acidificante</b>	Ácido clorídico	Nimatek® 100 mg/ml (DGAV, 2014a) Fentadon® 50 µg/ml (DGAV, 2012b)
<b>Preservante Antimicrobiano</b>	Cloreto de benzalcónio Cloreto de benzetónio Cloreto benzóico	Dolorex® 10 mg/ml (DGAV, 2012a) Alvegesic® 10 mg/ml (DGAV, 2011)

### II.3. Morbilidade relacionada com a anestesia em pequenos animais

A alteração de vários sistemas do organismo induz uma menor tolerância do paciente à anestesia (Grimm et al., 2015). Como tal, o estabelecimento do risco anestésico é importante pois permite prever e prevenir complicações, sendo um factor de prognóstico forte, como sugerem estudos que investigaram a morbilidade e mortalidade em pequenos animais (Brodbelt et al., 2008; Gil & Redondo, 2013; Bille et al., 2012). Em estudos veterinários prospectivos, a incidência de complicações anestésicas encontra-se entre 1,3% a 12%, sendo superior em cães do que em gatos (Dyson, Maxie & Schnurr, 1998; Gaynor et al., 1999).

A hipotermia é uma complicação comum (Redondo et al., 2012b; Redondo et al., 2012a; Redondo et al., 2007), com registo de hipotermia grave (inferior a 34°C) em 2,8% dos cães (Redondo et al., 2012b) e 10,5% dos gatos (Redondo et al., 2012a) e moderada (34°C-36,49°C) em 29,3% dos cães (Redondo et al., 2012b) e 60,4% dos gatos (Redondo et al., 2012a). Em ambos os estudos retrospectivos, a ocorrência de hipotermia foi associada à duração do tempo pré-anestésico, à duração da anestesia,

à condição física do animal, ao motivo da anestesia e ao decúbito (Redondo et al., 2012 *a e b*).

A nível cardiovascular, as manifestações mais documentadas em estudos veterinários são arritmias em 1,8% a 2,5% dos casos (Gaynor et al., 1999), bradicardia em 36,3% dos casos (Redondo et al., 2007) e hipotensão entre 7,5% (Gaynor et al., 1999) e 37,9% (Redondo et al., 2007).

A regurgitação e o refluxo gastroesofágico são as complicações gastro-intestinais mais frequentes, com 0,96% de risco de ocorrência (Lamata et al., 2012) e incidência entre 16,3% (Galatos & Raptopoulos, 1995b) e 60% (Wilson, Evans & Miller, 2005), respectivamente. A idade avançada, o jejum prolongado, o tipo de cirurgia, o peso do animal e a administração de morfina foram relacionados com mais episódios de regurgitação em cães (Galatos & Raptopoulos, 1995 *a e b*; Lamata et al., 2012; Wilson et al., 2005).

Relativamente à função respiratória, foram, também, documentadas situações de hipoventilação e hipóxia com valores de 63,4% e 16,4%, respectivamente (Redondo et al., 2007), hipoxémia em 0,5% e hipercápnia em 13,3% dos casos (Gaynor et al., 1999). Nos animais de companhia, as infeções respiratórias são colocadas, também, como uma hipótese, em especial a pneumonia por aspiração, apesar de esta ser uma consequência indirecta da *anestesia* (Kogan et al., 2008).

Apesar da escassez de evidência em medicina veterinária, as infeções na corrente sanguínea, por falha das técnicas assépticas na preparação e administração de medicamentos, apresentam-se como uma forte possibilidade, uma vez que, alguns estudos em medicina humana revelaram a presença de múltiplos microrganismos em bólus administrados durante a *anestesia*, após análise microbiológica de sacos estéreis que receberam esses bólus (Gargiulo et al., 2012) e de filtros colocados imediatamente após a porta de injeção (Gargiulo et al., 2016) e em fluídos intravenosos (Mahida, Levi, Kearns, Snape & Moppett, 2015).

A *anestesia* é um procedimento médico que implica numerosas administrações, havendo estudos em medicina humana que indicam uma média de 10 administrações por paciente anestesiado (Merry et al., 2011). Por vezes, não são observadas adequadas técnicas de assepsia, como demonstram estudos prospectivos recentes (Gargiulo et al., 2012; Mahida et al., 2015). Exceptuando situações de emergência, em que é expectável uma certa negligência quanto aos cuidados de assepsia (Mahida et al., 2015), não existem dados que reflectam o que acontece, de facto, na prática clínica em condições normais de pequenos animais.

Tal coloca-nos perante a questão, se a administração dos inúmeros medicamentos utilizados durante o acto anestésico pode, também, ser identificada como uma fonte de

infecção e, assim, poder contribuir para a ocorrência de *infecções nosocomiais*. O Anexo I serve como ilustração de um caso clínico anestésico de um cão que demonstra a enorme quantidade e variedade de medicamentos administrados durante um acto anestésico.

## **II.4. Infecções Nosocomiais (IN)**

As *infecções nosocomiais* são, actualmente, uma ameaça emergente no sucesso dos cuidados de saúde prestados e de saúde pública mundial. É certo que existirão diversos factores que contribuem para a sua prevalência, contudo, a transmissão entre pacientes e o inadequado uso de antibióticos, foram identificados por alguns como dois factores de risco (Murni et al., 2013). A colonização de equipamento anestésico por microrganismos foi, também detectada por Mahida et al. (2015), tendo já sido associado um maior risco de aquisição de infecções em ambientes clínicos contaminados (Donskey, 2013).

Em 2002, nos Estados Unidos da América, estimou-se que 5% dos seres humanos hospitalizados desenvolveram algum tipo de IN, com uma ocorrência de 1,7 milhões de infecções das quais mais de 155 mil resultaram em morte. Destas, cerca de 99 mil ocorreram directa ou indirectamente devido à IN (Klevens et al., 2007). Quase dez anos depois, em 2011, estimou-se que o número de pacientes a contrair IN rondou os 648 mil (Magill et al., 2014) com mais de 720 mil infecções. O mesmo estudo, que englobou quase 12 mil pacientes, revelou que 4% desenvolveu uma ou mais infecções (Magill et al., 2014). Já Portugal, em 2013, através de um inquérito nacional, revelou uma prevalência de 11,3% de IN com um total de 344 (Direção Geral de Saúde, 2013).

Infelizmente, os dados em medicina veterinária são escassos. Alguns autores sugerem, comparativamente à medicina humana e dada a menor casuística e proporção de animais hospitalizados por longos períodos de tempo por cada unidade hospitalar ou clínica, que os riscos de contrair uma IN são menores. Mesmo assim, com o avanço da medicina veterinária - procedimentos cada vez mais invasivos e terapias imunossupressoras -, esse risco tem um potencial para aumentar (Stull & Weese, 2015). Contudo, ao fim de alguns focos infecciosos, por diferentes agentes, em hospitais veterinários, as IN começam a ganhar terreno, principalmente quando se trata de agentes com carácter zoonótico (Milton et al., 2015). Isto mesmo foi revelado num estudo sobre as características de biosegurança, que englobou 38 hospitais universitários, em que 82% registaram IN e 50% registaram infecções zoonóticas 2 anos antes da realização do estudo (Benedict, Morley & Van Metre, 2008).

### **II.4.1. Conceito**

Uma IN é uma reação infecciosa, localizada ou sistêmica, que resulta da presença do agente infeccioso ou da sua toxina, adquirida pelo paciente durante o período dispendido na unidade de cuidados de saúde, pelo que no momento da sua admissão não deverá existir qualquer indício da presença do agente ou iniciado o seu período de incubação (Horan, Andrus & Dudeck, 2008).

Pode ser devida a agentes infecciosos com diferentes origens, tais como:

- ✓ Endógena: quando devida à microbiota do hospedeiro (por exemplo: pele, nariz, boca, aparelho gastro-intestinal, vagina);
- ✓ Exógena: quando devida à microbiota extra-hospedeiro (por exemplo: funcionários que prestam cuidados e saúde, visitantes, equipamentos, aparelhos médicos, ambiente (Horan et al., 2008).

### **II.4.2. Tipos de IN**

Em medicina humana, as IN com maior representatividade são as associadas ao aparelho urinário, ao local do procedimento cirúrgico, à corrente sanguínea e ao aparelho respiratório, em especial às pneumonias (Horan et al., 2008). Em medicina veterinária, além destas, são comuns as infeções associadas ao aparelho gastro-intestinal (Stull & Weese, 2015).

#### **II.4.2.1. Infeções associadas ao aparelho urinário**

Estas infeções são também designadas, do inglês, por “*catheter-associated urinary tract infections*” e estão relacionadas com a colocação e manipulação de catéteres urinários, podendo mesmo ocorrer após a sua remoção (Spellman, 2002). Os catéteres provocam erosão da mucosa e interferem com alguns mecanismos de defesa do organismo, sendo criadas algumas condições que favorecem a colonização bacteriana e a sua ascendência até à bexiga (Stull & Weese, 2015).

Os agentes patogénicos responsáveis por estas infeções podem ser endógenos, ascendendo da zona perineal e rectal ou, exógenos, provenientes do ambiente hospitalar ou por contaminação dos sacos colectores de urina (Stull & Weese, 2015).

Em medicina humana, no ano de 2002, estimou-se que as infeções urinárias representavam 32% das infeções nos hospitais dos EUA, tendo uma prevalência mais de quatro vezes superior fora das unidades de cuidados intensivos comparativamente à estimada nestas unidades (Klevens et al., 2007). Num estudo, de 2011, que englobou 183 hospitais, a infeção urinária ocupa a 3ª posição (Magill et al., 2014).

Estudos em medicina veterinária indicam a presença de bacteriúria, em cães hospitalizados e cateterizados, na ordem dos 10% (Smarick et al., 2004), 19% (Ogger-Gyles, Mathews, Weese, Prescott & Boerlin, 2006), 20% (Biertuempfel, Ling & Ling, 1981) e 32% (Lippert, Fulton & Parr, 1988). Porém, estes dados poderão estar sobre ou subvalorizados, pois enblogam populações entre 28 (Lippert et al., 1988) a 137 cães (Ogeer-Gyles et al., 2006). Como factores de risco são apontados a duração da cateterização, com uma taxa de infeção de 42% em cães cateterizados há 3 dias ou mais (Ogeer-Gyles et al., 2006), sendo o risco de infeção 27% mais elevado por cada dia (Bubenik, Hosgood, Waldron & Snow, 2007); a idade do animal, com um aumento do risco de 20% por cada ano de vida; e, a administração de antimicrobianos, com um aumento do risco de infeção aumentado em mais de 400% (Bubenik et al., 2007). Outros autores sugerem que as infeções do aparelho urinário ocorrem, de facto, nos pequenos animais, mas que a bacteriúria sub-clínica é bastante comum, não havendo evidência que esta poderá ser um factor de risco (Weese, 2014).

As medidas de prevenção destas infeções baseiam-se em evitar cateterizações desnecessárias, colocar o catéter de forma aséptica e atraumática, minimizar o tempo de cateterização, evitar a manipulação do catéter, manter o sistema colector de urina fechado (Spellman, 2002); colocar o sistema colector abaixo do nível do paciente (com vista a evitar fluxo retrógado de urina que, se contaminada pelo saco colector, permite ascendência de bactérias até à bexiga) (Stull & Weese, 2015).

#### **II.4.2.2. Infeções no local do procedimento cirúrgico**

As infeções do local do procedimento cirúrgico podem ser classificadas como:

- ✓ Superficiais: quando a infeção ocorre dentro de 30 dias após a cirurgia; apenas envolve pele e tecido SC; pode existir material purulento na incisão e ser passível o isolamento de organismos obtidos a partir fluído ou tecido; podem estar presentes sintomas como dor, tumefacção, eritema e rubor; podem, ainda, ser primárias (se a infeção ocorre na primeira incisão) ou secundárias (se a infeção ocorre na segunda incisão);
- ✓ Profundas: quando a infeção ocorre dentro de 30 dias após a cirurgia se nenhum implante permaneceu no local ou durante o primeiro ano se a sua permanência existir e a infeção parecer relacionada com o procedimento; envolve tecidos mais profundos como fáscias e músculo; pode existir material purulento na incisão; podem ocorrer sintomas como febre ou dor localizada; podem ainda ser primárias ou secundárias (Horan et al., 2008).

Em medicina humana, representavam 22% das IN (Klevens et al., 2007), e ocupavam a 2ª posição (21,8%) na lista de infeções mais frequentes, em 2011 (Magill et al., 2014). Nesse mesmo estudo, 24,3% dos 648 mil pacientes desenvolveram esta infeção.

Em medicina veterinária são detectadas taxas de infeção entre 0,8-18% (Singh, 2016), sendo as infeções profundas mais comuns (Singh, Turk & Weese, 2012; Turk, Singh & Weese, 2015).

Os factores de risco identificados são o grau de contaminação da ferida, a duração da cirurgia (a probabilidade de risco de infeção duplica a cada hora), a duração da anestesia (aumento de 30% do risco por cada hora), a presença de doenças endócrinas, o número de pessoas na sala de cirurgia (aumento de 30% do risco por cada pessoa) (Singh, 2016), profilaxia antimicrobiana, o tempo de permanência nas unidades de cuidados intensivos, drenagem de uma ferida, aumento de peso do paciente (Eugster, Schawaller, Gaschen & Boerlin, 2004), a extensão da cirurgia (com taxas de infeção superiores em cirurgias ortopédicas e com colocação de implantes) (Mayhew, Freeman, Kwan & Brown, 2012) e hipotermia, apenas documentada em humanos e, até então, em pequenos animais (Singh et al., 2012).

A prevenção destas infeções começa, naturalmente, na tricotomia que deverá ser executada o mais próximo possível do momento da cirurgia e fora da sala cirúrgica e com lâminas limpas e desinfetadas após cada utilização (Weese, 2016). O corte do pêlo antes da indução anestésica, em cães e gatos, aumenta em três vezes a taxa de infeção como é sugerido no estudo de Brown, Conzemius, Shofer & Swann (1997). A preparação da pele deverá ser garantida com uma solução não contaminada. A limpeza inicial deve ser apropriada assim como conseguida uma área limpa suficientemente grande para o procedimento, permitir o contacto da pele com o anti-séptico o tempo necessário, evitar a re-contaminação da área durante e após a preparação. São também recomendadas soluções combinadas, extensamente usadas, em humanos, como álcool e gluconato de clorhexidina ou álcool e iodopovidona (Fossum, 2016). A lavagem e desinfecção das mãos e unhas são igualmente importantes (Weese, 2016), sendo as soluções mais usadas, em medicina veterinária, o álcool, o gluconato de clorhexidina, a iodopovidona e o hexaclorfenol (Fossum, 2016).

Curiosamente, é sugerido evitar a administração prolongada de antibióticos em animais com incisões limpas por indicarem o aumento da taxa de infeção (Brown et al., 1997). O tempo cirúrgico deve ser o mais curto possível, contudo, sem sacrificar a eficácia do procedimento assim como a duração anestésica. O número de intervenientes da equipa cirúrgica deverá restringir-se ao pessoal essencial (Singh, 2016).

É, também, recomendado evitar o contacto da sutura da incisão com as mãos nuas no pós-cirúrgico e no caso dos nossos pacientes é essencial proteger o local da incisão da lambadura e auto-trauma (Weese, 2016).

### **II.4.2.3. Infecções da corrente sanguínea**

Apenas são assim designadas aquando da confirmação laboratorial de bacteriémia e reúnem os seguintes critérios: o agente isolado, a partir de uma ou mais amostras sanguíneas, deve ser reconhecido como um contaminante usual da pele e verificar-se a presença de febre, hipotensão e arrepios; nem o(s) agente(s) isolado(s) e o(s) sintoma(s) devem estar relacionados com outro tipo de infeção (Horan et al., 2008).

Em medicina humana, estimou-se que as infeções da corrente sanguínea representavam 14% das infeções (Klevens et al., 2007), e ocupavam a 4ª posição (9,9%) da lista de infeções mais frequentes, em 2011 (Magill et al., 2014).

Estas são infeções, geralmente, associadas ao uso de dispositivos intravasculares e podem resultar em sepsis local ou sistémica (Spelman, 2002). Um estudo australiano de medicina humana revelou ser mais frequente sepsis em catéteres centrais do que periféricos, e estimou que, pelo menos, 3000 casos de sepsis ocorrem por ano na Austrália (Collignon, 1994).

Já foi reconhecido, como o factor de risco mais importante, o tempo de permanência do catéter, havendo maior desenvolvimento de bacteriémia após o 4º dia de colocação (Collins, Braun, Zinner & Kass, 1968). No estudo de Mathews, Brooks & Valliant (1996) não se verificaram diferenças significativas nas taxas de infeção comparando catéteres com menos de 72 horas e com mais de 72 horas de permanência, pelo que não foi considerada uma regra estrita.

Vários estudos de medicina veterinária têm relevado a presença de bactérias em catéteres intravenosos, na ordem de 19% (Seguela & Pages, 2011), 26% (Lippert et al., 1988) e 24,5% (Marsh-Ng, Burney & Garcia, 2007), sendo que neste último, 46% mostraram estar contaminados com agentes entéricos.

A contaminação pode, naturalmente, ocorrer através do manuseamento e colocação do dispositivo, caso não seja assegurada uma técnica asséptica, seja pela fraca higienização das mãos, microbiota da pele do paciente ou do ambiente hospitalar (Stull & Weese, 2015). Na verdade, em medicina veterinária, têm sido documentados focos de infeção, associados à preparação da pele antes da colocação do catéter, revelando que uma preparação com sabão iodado e álcool diminui a contaminação (Burows, 1982). Recentemente foram apontados como de alto risco outros factores tais como a



infusão contínua de dextrose, complicações locais e afeções e terapias imunossupressoras (Seguela & Pages, 2011).

Um estudo recente em medicina humana, avaliou a contaminação de seringas usadas na administração de medicamentos IV cujos microrganismos detectados apresentaram correspondência em 46% das hemoculturas positivas, sugerindo uma nova fonte de infecção (Kerenyi et al., 2011).

#### **II.4.2.4. Infecções associadas ao aparelho respiratório - pneumonia**

As pneumonias associadas aos cuidados de saúde podem ser classificadas como precoces - surgem nos primeiros quatro dias de hospitalização - e tardias - após os primeiros quatro dias de hospitalização (Horan et al., 2008).

Estimou-se que, no ano de 2002, as pneumonias representavam 15% das IN (Klevens et al., 2007) e ocupam a 1ª posição (21.8%) na lista de infecções, em 2011, numa apreciação de 183 hospitais (Magill et al., 2014).

Em medicina humana, são considerados vários factores de risco como a colonização das vias aéreas superiores e tracto digestivo por microrganismos patogénicos, a entubação traqueal e nasogástrica, o decúbito supinal, presença de afeções respiratórias, laringeas e esofágicas subjacentes e ventilação mecânica (Rotstein et al., 2008). A incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica, superior a 48 horas, em humanos, está entre 10-30% (Torres, Ferrer & Badia, 2010). Em medicina veterinária, são poucas as investigações e resultados sobre pneumonias nosocomiais. Existe apenas um estudo que revela uma incidência maior de pneumonia associada à ventilação por pressão positiva, em gatos (Lee, Drobatz, Koch & King, 2005).

Na prática clínica de pequenos animais, a pneumonia por aspiração é uma complicação bastante comum, que tem como causas alterações esofágicas, alterações localizadas da orofaringe, alterações neuromusculares sistémicas, iatrogénica (alimentação forçada ou tubos gástricos), estados de sedação e anestesia (Couto et al., 2014). Um estudo, que incluiu 88 cães diagnosticados com pneumonia por aspiração, revelou a presença de doença esofágica em 40%, vômito em 38%, doença neurológica em 27%, doença na laringe em 18% e estado pós anestésico em 13% dos casos (Kogan et al., 2008).

A prevenção é conseguida, naturalmente, pelo maneio adequado das doenças subjacentes durante o período de hospitalização, e, em caso de sedação ou anestesia, pelas recomendações sugeridas anteriormente por Grimm et al. (2015) por forma a evitar o vômito ou regurgitação e, por sua vez, pneumonia por aspiração.

No Homem, foram publicadas normas de orientação com vista à redução destas pneumonias. A colonização da orofaringe, seja antes ou durante a hospitalização, pode ser minimizada através de profilaxia antibiótica, no entanto, esta favorece a seleção de microrganismos multi-resistentes. As normas de orientação recomendam outras precauções como evitar a re-intubação, aspirar secreções da epiglote, limpar o condensador do circuito anestésico, diminuir o tempo de intubação e ventilação mecânica (American Thoracic Society Documents, 2005).

#### **II.4.2.5. Infecções associadas ao aparelho gastro-intestinal - diarreia**

A diarreia, quando presente, é um sintoma inespecífico e, para o qual, muito desafiante atribuir uma causa.

Enquanto IN é definida como excesso de líquido nas fezes, num período superior a 12 horas, com ou sem febre, ou com a presença de sintomas como náusea, vômito, dor abdominal e, ainda, evidência laboratorial de infecção através da análise de sangue e/ou fezes (Horan et al., 2008). Pode ser devida a causas infecciosas (agentes da microbiota intestinal ou patogénicos) e não infecciosas (alteração da microbiota intestinal pela administração de determinados medicamentos ou realização de determinados procedimentos) (Cunha, 1998).

Em medicina humana, as infecções do aparelho gastro-intestinal ocupam a 2ª posição (17,1%), na lista de infecções (Magill et al., 2014).

Os factores de risco apontados foram vários, tais como a idade avançada, a exposição repetida a antibióticos, a administração de diversos antibióticos e hospitalização prolongada (McFarland, 1995). É provável que a realidade em medicina veterinária não seja muito diferente, agravada pelo factor intrínseco aos nossos pacientes, que, por vezes, defecam nos locais menos indicados contribuindo para a contaminação ambiental, favorecendo a re-infecção e transmissão do agente.

Em medicina veterinária, uma das grandes preocupações é o carácter zoonótico de algumas doenças, como a salmonelose (Cherry et al., 2004; Wright et al., 2005) e a clostridiose (Weese & Armstrong, 2003). Contudo, acredita-se que possam existir muitas outras ainda não adequadamente documentadas (Weese & Stull, 2015).

### II.4.3. Microrganismos patogénicos responsáveis

Face aos factores que tornam os animais susceptíveis a infeções, os organismos responsáveis são frequentemente oportunistas e/ou potencialmente patogénicos (Tabela 2).

Tabela 2 - Agentes importantes na clínica de pequenos animais (Stull & Weese, 2015).

Vírus	Bactérias	Fungos
Adenovírus (canino)	<i>Bordetella bronquiseptica</i>	<i>Chlamydophila</i> (felino)
Vírus da Esgana (canino)	<i>Acinetobacter spp.</i> *	<i>Microsporum canis</i>
Parvovírus (canino)	<i>Escherichia coli</i> *	(canino)
Influenza (canino)	<i>Salmonella spp.</i> *	
Parainfluenza (canino)		
Coronavírus (canino)	<i>Staphylococcus spp.</i> *	
Herpesvírus (felino)	<i>Pseudomonas spp.</i> *	
Calicivírus (felino)	<i>Enterococcus spp.</i> *	

(\*) Assinala os organismos multi-resistentes envolvidos nas IN.

#### II.4.3.1. Microrganismos multi-resistentes (MR)

Alguns destes microrganismos têm revelado resistência aos antimicrobianos, fruto do uso inadequado ao longo do tempo, resultando na sua seleção. Estes microrganismos são, por isso, especialmente importantes e merecem a nossa investigação e dedicação, com vista a melhorar a eficácia dos cuidados de saúde médico-veterinários e, por sua vez, atingir melhores resultados e satisfação do cliente. Por outro lado, também é promovida a protecção do médico-veterinário enquanto profissional e dado o potencial zoonótico de alguns agentes.

##### II.4.3.1.1. *Acinetobacter spp.*

Trata-se de uma bactéria ambiental e comensal da pele e mucosas (Wiebe, 2015). Bastante conhecida nas IN no Homem, a espécie *A. baumannii*, apresentou-se multi-resistente em cerca de 60% dos casos (Sievert et al., 2013).

Em pequenos animais, um estudo recente que englobou 9 clínicas, revelou que 6,5% dos 138 animais eram portadores do agente, sendo 9 dos quais clientes de quatro clínicas diferentes (Belmonte et al., 2014). Um exemplo da sua ação patogénica pode ser tida em conta num estudo retrospectivo, em que de 17 cães e 2 gatos, 7 cães manifestaram sinais de doença sistémica e 12 animais sinais de infeção local. O agente contribuiu para a morte ou eutanásia em todos os animais com doença sistémica e em 2 animais com infeção local (Francey, Gaschen, Nicolet & Burnens, 2000). A

hospitalização e antibioterapia recente foram associados à presença do agente (Belmonte et al., 2014). *Acinetobacter* spp. está normalmente presente em infecções do aparelho urinário associadas à presença de catéter, infecções de feridas, pneumonia e da corrente sanguínea (Francey et al., 2000).

#### **II.4.3.1.2. *Pseudomonas* spp.**

*Pseudomonas* spp. é ubiqüitária no ambiente e colonizam os equipamentos hospitalares, lavatórios, jaulas e chão (Wiebe, 2015). A presença do agente no organismo pode não ter significado clínico, sendo normalmente patogénica no Homem (Agodi et al., 2007) e animais imunodeprimidos (Lin et al., 2012). A resistência de *P. aeruginosa*, isolada de cães e gatos a várias classes de antibióticos, varia entre 9-35,5%, como sugere um estudo japonês (Yukawa et al., 2017). Nos animais, estão geralmente envolvidas em infecções dermatológicas (Nuttall & Cole, 2007), em especial em otites complicadas (Marsella, 2016), infecções do aparelho urinário (Gatoria, Saini, Rai & Dwivedi, 2006), da corrente sanguínea (Peña et al., 2015) e pneumonia associada a ventilação (Agodi et al., 2007), sendo que as duas últimas estão, pelo menos, envolvidas em infecções nos humanos. Não havendo evidência científica de transmissão dos animais ao Homem de *P. aeruginosa*, não podemos, contudo, excluir essa possibilidade.

#### **II.4.3.1.3. *Salmonella* spp.**

*Salmonella* spp. pode colonizar o trato gastro-intestinal dos animais, mas não constitui parte da microbiota normal dos portadores assintomáticos (Wiebe, 2015). Em pequenos animais, já foram reportados alguns focos de infeção. No estudo de Wright et al. (2005) analisaram-se 4 focos de doença gastro-intestinal, que envolveu o Homem e animais, do qual 95% dos humanos e, pelo menos, 18% dos animais deram positivos para *S. enterica enterica* serovar *typhimurium*, sendo em 4 dos casos, multi-resistente (Wright et al., 2005). *S. enterica* tem sido mais associada a focos em hospitais veterinários de grandes animais (Tillotson et al., 1997; Cummings et al., 2014), com casos de multi-resistência (Burgess, Bauknecht, Slovis & Morley, 2015). Devido ao seu elevado potencial zoonótico e, uma vez que, cães e gatos podem excretar o agente sem manifestar doença faz deles uma fonte de contaminação ambiental e de transmissão para os seres humanos e outros animais hospitalizados (Stull & Weese, 2015), tendo sido essa relação evidenciada por Wright et al. (2005).

#### **II.4.3.1.4. *Staphylococcus* spp.**

*Staphylococcus* spp. é uma bactéria que está presente na pele, períneo, vagina, umbigo, olhos, mucosa nasal, trato gastro-intestinal de animais e seres humanos (Wiebe, 2015). As espécies comumente encontradas nos animais são *S. pseudintermedius* e *S. aureus* (Boerlin, Eugster, Gaschen, Straub & Schawalter, 2001). Hoje em dia, possuem alta relevância devido à sua multi-resistência a diversas classes de antibióticos (Stull & Weese, 2015). A ocorrência de *S. aureus* multi-resistente (SAMR) é preocupante nos animais de companhia pois estes agentes são uma causa frequente de infeções, como revelou um estudo com 40 cães infectados com SAMR, num conjunto de 3 hospitais de referência (Faires, Traverse, Tater, Pearl & Weese, 2010). Loeffler et al. (2005) analisaram a mucosa nasal e oral de funcionários e animais (cães e gatos) e conseguiu identificar SAMR em 4 cães, 14 funcionários e 3 superfícies do ambiente hospitalar. Curiosamente, foi investigada a prevalência de SAMR em médicos veterinários e proprietários de animais infectados, com taxas de 12,3% e 7,5%, respectivamente, tendo sido identificado laboratorialmente o mesmo agente tanto nos seres humanos como nos animais (Loeffler et al., 2010). Também em Portugal se verificou a colonização nasal destes isolados multi-resistentes em mais de 60% profissionais (Rodrigues et al., 2015). *S. pseudintermedius* é a espécie mais frequentemente encontrada em cães (Grimm et al, 2015), com elevado número de casos de multi-resistência (SPMR), cerca de 63 dos quais 27 resultaram em infeções, num hospital escolar veterinário finlandês (Gronthal et al., 2014). É também um agente que apresenta múltiplas resistências, com prevalências desde 0,45% a 47,9% (Ruscher et al., 2009; De Lucia et al., 2011; Yoo, Yoon, Lee & Park, 2010; Feng et al., 2012) em animais.

Os factores de risco associados a infeções por *Staphylococcus* spp. incluem a natureza da proffissão (Rodrigues et al., 2015) a antibioterapia, a duração da hospitalização e a colocação de implantes (Magalhães et al., 2010), a colocação de catéteres intravenosos (Faires et al., 2010) e o facto de os proprietários dos animais serem estudantes de medicina veterinária (Hoet et al., 2013). Estão vulgarmente presentes em infeções no local do procedimento cirúrgico (Weese, Faires, Frank, Reynolds & Battisti, 2012).

#### **II.4.3.1.5. *Escherichia coli***

*E. coli* é uma bactéria comensal gastro-intestinal, sendo um agente oportunista (Wiebe, 2015). Vários são os casos de *E. coli* multi-resistente (ECMR) com prevalências entre 8% (Hamilton et al., 2013) a 15% (Wedley et al., 2011). Os animais aparentemente saudáveis podem ser portadores de ECMR, podendo ser uma fonte de infeção para outros animais e para seres humanos (Wedley et al., 2011; Hordjik et al., 2013). Os

mecanismos de resistência são diversos (produção de  $\beta$ -lactamases e cefamicinas) com taxas entre 13% a 19%, contra pelo menos quatro classes de antibióticos, numa amostra de 227 cães e gatos (Murphy et al., 2009) e, até mesmo, contra cefalosporinas de 3ª geração (Hordijk et al., 2013). Infelizmente, representa uma séria ameaça, quando em 2002, na unidade de cuidados intensivos de um hospital veterinário escolar, foi identificada ECMR resistente a 12 antibióticos em 2 cães hospitalizados juntos (Sanchez et al., 2002). Um estudo português retrospectivo avaliou a evolução temporal da resistência aos antibióticos da família *Enterobacteriaceae*, verificando um aumento significativo contra antibióticos de primeira, segunda e linha (ampicilinas, cefalosporinas de 3ª geração, fluoroquinolonas, tetraciclinas) (Marques et al., 2016). A hospitalização superior a 3 dias (Hamilton et al., 2013) e antibioterapia recente (Gibson, Morton, Cobbold, Filippich & Trott, 2011) são fortemente relacionados com casos de multiresistência. Em medicina veterinária, é comum em infecções urinárias e piômetras (Ogeer-Gyles et al., 2006; Chang, Lo, Wei & Kuo, 2015) assim como na contaminação ambiental (Sanchez et al., 2002).

#### **II.4.3.1.6. *Enterococcus* spp.**

Geralmente encontrados no aparelho gastro-intestinal, na uretra e na vagina dos animais (Wiebe, 2015), são agentes oportunistas que causam doença em organismos imunocomprometidos (Boerlin et al., 2001). *E. faecium* e *E. faecalis* são as espécies mais encontradas com taxas de colonização, em animais aparentemente saudáveis, de 36,5% e 31,3%, respectivamente (Iseppi et al., 2015). Revelam resistência a numerosas classes de antibióticos (Tremblay, Charlebois, Masson & Archambault, 2013) com taxas de 54,5% em gatos e 22,58% em cães, num estudo retrospectivo norte-americano (Kukanich & Lubbers, 2015). Sendo os animais de companhia possíveis reservatórios destas bactérias multi-resistentes (Iseppi et al., 2015), o seu potencial zoonótico, já sugerido por Trembley et al. (2013), foi, também, confirmado por Chung et al. (2014), cujo estudo sobre transmissão cruzada englobou cães e seus proprietários, auxiliares e médicos veterinários de cinco ambientes hospitalares diferentes, registando uma prevalência de multi-resistência de 62,5% para *E. faecalis* e 75% para *E. faecium*. São geralmente identificadas em infecções complicadas do aparelho urinário (Kukanich & Lubbers, 2015), podendo ocorrer, naturalmente, noutros locais.

## **II.5. Contaminação de medicamentos em apresentação multi-dose**

Como referido anteriormente, existem numerosos medicamentos disponíveis para uso clínico em apresentação multi-dose, podendo ser utilizadas durante um determinado período de tempo, conservados sob certas condições, indicadas pelo fornecedor, e por numerosos doentes para administração parentérica.

As suas vantagens de utilização, relativamente à apresentação de dose-única, passam pelo menor desperdício ambiental, maior conveniência e, teoricamente, menor custo, tendo sido observado que esta última nem sempre se verifica (Sheth, Post, Wisniewski & Utech, 1983).

Em medicina humana, já foi demonstrado após inoculação deliberada de várias espécies bacterianas potencialmente patogénicas, que estas conseguem sobreviver e crescer em medicamentos multi-dose, incluindo medicamentos com preservantes (Highsmith, Greenhood & Allen, 1982), criando assim uma potencial fonte de infeção para os animais.

Um estudo de prevalência, também em medicina humana, indicou pelo menos 17 estudos que abordaram focos de contaminação bacteriana e fúngica em diversos medicamentos multi-dose (Mattner & Gastmeier, 2004). A contaminação pode constituir-se não só pela presença de bactérias, mas também pela presença de endotoxinas (Alter, Ahtone & Maynard, 1983) e partículas virais (Petty, Heggors, Shelton & Mendenhall, 1985), assim como, por matéria orgânica (ex: sangue) (Arrington, Gabbert, Mazgaj & Wolf, 1990).

Ainda que sejam referentes a dados entre 1958 e 1983, as taxas de contaminação variam desde 0%-27% (Longfield, Longfield, Smith, Hyams & Strohmer, 1984). Contudo, há registos, desde esse ano até 2002, de vários focos de infeção associados a medicamentos multi-dose (ex: propofol, solução de heparina, solução salina, água destilada), tendo resultado em focos de bacteriémia incluindo 4 a 62 pessoas, tendo num dos casos resultado na morte de 3 pessoas em 8 afectadas (Mattner & Gastmeier, 2004).

Existem poucos dados, exclusivamente, sobre medicamentos anestésicos cuja contaminação possa, em parte, reflectir a sua manipulação. Em medicina humana, foi investigada a esterilidade de anestésicos (anticolinérgicos, indutores, relaxantes neuromusculares) em apresentação multidose com preservantes, após abertura com obtenção de zero contaminações, num total de 482 amostras recolhidas de 11 salas cirúrgicas diferentes (Schubert, Hyams & Longfield, 1985). De forma esporádica ocorrem pequenos focos, como a contaminação de um frasco multi-dose de lidocaína

com preservante (Kirschke, Jones, Stratton, Barnett & Schaffner, 2002) utilizado em infiltrações articulares. Neste caso, a sobrevivência do *S. aureus* foi atribuída à conservação ambiental inapropriada do frasco, mostrando a importância do cumprimento das recomendações do fabricante na manutenção da esterilidade.

O risco de contaminação extrínseca é aparentemente baixo (Longfield et al., 1984) e são referidos como factores de risco: o número de utilizações, a qualidade do ar injectado de forma a facilitar a extracção, a técnica asséptica aplicada pelo profissional, a duração do uso e condições de armazenamento, bem como a presença ou ausência de conservantes (Sabino & Weese, 2006).

Relativamente à técnica asséptica na preparação, a contaminação excessiva do bisel da agulha com bactérias demonstrou amostras positivas em várias soluções, ao passo que, não desinfetar a entrada com álcool ou contaminar a entrada através do contacto com pele revelou amostras negativas (Sheth et al., 1983). Porém, a desinfecção da entrada com álcool, curiosamente, apresentou uma redução significativa num estudo prospectivo realizado em medicina veterinária (Sabino & Weese, 2006). Já Arrington et al. (1990) verificaram uma diferença significativa na redução da contaminação sempre que se usava uma agulha estéril nova para aceder ao medicamento.

Os agentes contaminantes identificados foram múltiplos e nas mais variadas apresentações multi-dose, causando, por vezes, manifestações infecciosas distintas, como as sistémicas - *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia* - corrente sanguínea (Mattner & Gastmeier, 2004); e locais - *Staphylococcus aureus* - articulação e tecidos moles (Kirschke et al., 2002); *Serratia marcescens* - tromboflebite e abscesso epidural espinal (Playford et al., 1999); articular (Nakashima, Highsmith & Martone, 1987), vírus da hepatite B humana - hepatopatia (Alter et al., 1983).

## **II.6. Papel das boas práticas na manipulação de anestésicos na prevenção da contaminação e infeção**

A *American Society of Anesthesiologists* através do seu grupo de trabalho *Occupational Health Task Force on Infection Control*, desenvolveu várias recomendações que “não tendo sido revistas ou aprovadas como norma prática ou política”, poderão ser facilmente transponíveis para a medicina veterinária (ASA, 2016).



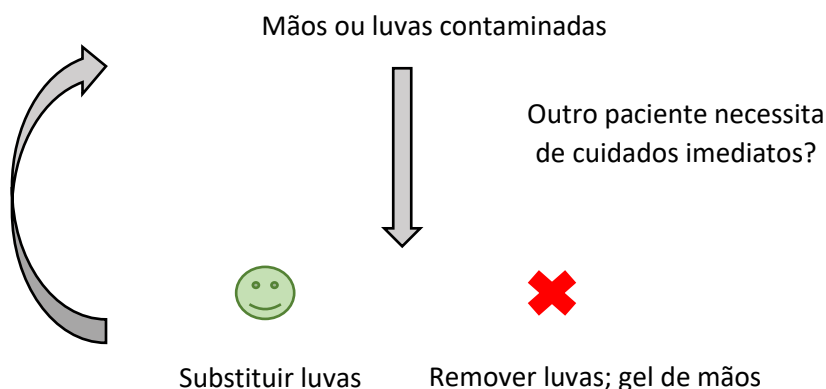
### II.6.1. Higienização das mãos

Na existência visível de contaminação com sangue ou secreções, a lavagem das mãos deve ser efectuada com sabão, caso contrário, ambas as mãos devem ser esfregadas com álcool. Contudo, os esporos de alguns microorganismos requerem a ação física da lavagem para a sua remoção.

A higiene de mãos deve ser realizada nas seguintes situações: antes e depois do contacto directo com os pacientes; antes de calçar luvas esterilizadas; após contacto com fluidos e secreções corporais, pele não-intacta, membranas mucosas, material que envolvam feridas; quando as mãos contactaram com uma área do corpo contaminada e irão subsequentemente contactar com um local limpo; após contactar com superfícies ambientais de elevado contacto na proximidade do paciente; após remoção de luvas; antes de comer; após utilização da casa de banho.

Em momentos que impossibilitem a adequada higienização das mãos, é possível seguir um algoritmo (Figura 3): caso tenhamos as mãos ou luvas contaminadas e outro doente necessitar de cuidados imediatos, devemos calçar ou trocar de luvas; caso não necessite, devemos usar um gel de mãos ou remover as luvas.

Figura 3 - Algoritmo de higienização de mãos (ASA, 2016).



### II.6.2. Prevenção da contaminação dos medicamentos

No que diz respeito às práticas de administração parentérica deverão ser seguidas as seguintes recomendações: aplicação de técnica asséptica para evitar a contaminação do material de injeção estéril; não administrar medicamentos a múltiplos pacientes a partir de uma mesma seringa, mesmo que a agulha tenha sido trocada; as agulhas e seringas são materiais estéreis e de uso único; sempre que possível e, preferencialmente, usar medicamentos em apresentações de dose-única, ao invés de

multi-dose; não administrar medicamentos em apresentações de dose-única ou ampolas a múltiplos pacientes ou combinar sobras para usar mais tarde; caso a utilização de medicamentos, em apresentação multi-dose, seja necessária a agulha e a seringa utilizadas devem ser estéreis, não devem ser mantidos para uso em múltiplos pacientes na área de tratamento imediata do paciente, devem ser armazenados de acordo com as recomendações do produtor, devem ser descartados se a sua esterilidade for comprometida ou questionável; os dispositivos de infusão e administração de fluidos devem ser usados apenas para um paciente e adequadamente descartados após o seu uso; devem ser consideradas contaminadas, agulha e seringa, assim que entram no circuito de infusão ou de administração; não devem ser usados dispositivos de infusão e de administração de fluidos de soluções IV para múltiplos pacientes; uso de técnica asséptica, incluindo limpeza, com algodão embebido em álcool, da tampa de borracha do frasco do medicamento, antes de puncionar a tampa com a agulha; desinfecção da zona de corte das ampolas de vidro, com algodão embebido em álcool e deixar secar ao ar, antes da abertura; quando qualquer medicamento ou solução é acedida, agulha e seringa devem ser estéreis; as seringas devem ser cobertas com a respectiva tampa quando não estão a uso, sob risco de contacto (ex: superfícies); descartar todos os recipientes de medicamentos usados ou abertos até ao final da anestesia; as ampolas de dose-única abertas devem ser imediatamente descartadas; as seringas e as agulhas usadas devem ser adequadamente descartadas após uso ou, no máximo, no final da anestesia; armazenar seringas, agulhas e outros materiais não utilizados numa área limpa, de forma a evitar contaminação cruzada.

## **II.7. Prevenção, controlo e vigilância de IN**

Um estudo europeu, de medicina humana, que reuniu 30 publicações sobre intervenções multi-modais e sobre a transmissão de infeções cruzadas, estimou que existe um grande potencial para reduzir as taxas de infeção entre 10% a 70%, sendo que a maior redução foi associada às infeções da corrente sanguínea relacionadas com catéteres venosos centrais (Harbarth et al., 2003).

A prevenção e redução das IN podem ser conseguidas através aplicação de técnicas assépticas, da higienização de mãos e uso de equipamento de protecção individual; limpeza e desinfecção das superfícies de trabalho, materiais e equipamentos; de sistema de vigilância; do uso adequado de antimicrobianos; educação e treino dos clínicos e demais funcionários (Stull & Weese, 2015); manejo de pacientes (ex: isolamento de

pacientes com doenças infecciosas, encurtar dos períodos de hospitalização); implementação de políticas de boas práticas de assepsia e higiene (Spelman, 2002).

Milton et al. (2015) sugerem que o programa de vigilância e controlo de IN deve ser direccionado, podendo a sua aplicação ser implementada por diferentes métodos. Assim, além de eficaz, apresenta menores custos e menor consumo de tempo e trabalho (Morley, 2004):

- ✓ Vigilância de infeções associadas a dispositivos invasivos (ex: catéter IV, catéter urinário, próteses, materiais ortopédicos);
- ✓ Vigilância sobre um agente etiológico específico (ex: recolha de fezes no momento da admissão e recolhas seriadas durante o tempo de hospitalização (Morley, 2002; Ekiri, Morton, Long, MacKay & Hernandez, 2010);
- ✓ Vigilância baseada na ocorrência de síndromes (identificar, em animais hospitalizados, sinais clínicos ou sintomas de infeção não relacionados com a sua condição (Mostashari & Hartman, 2003), ex: piréxia de origem desconhecida);
- ✓ Vigilância ambiental (ex: superfícies, equipamentos e utensílios);
- ✓ Vigilância laboratorial (diagnóstico de confirmação laboratorial ativo ou passivo).

Stull e Weese (2015) sugerem que a identificação precoce de IN é alcançada com um programa de vigilância adaptado aos riscos e necessidades da prática veterinária e o uso rotineiro de diagnóstico por cultura, uma vez que, é necessário estabelecer níveis mínimos de referência da prevalência de agentes patogénicos e de multi-resistência, pois só assim é possível detectar alterações e actuar precocemente (Traverse & Aceto, 2015). A divulgação destes dados entre CAMV, que actualmente parece acontecer em planos não oficiais e informais, elevaria a ferramenta de vigilância ao seu máximo (Spelman, 2002).

## **PARTE III – ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA E APLICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS NO MANUSEAMENTO E PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANESTÉSICOS EM 19 CENTROS DE ATENDIMENTO MÉDICO VETERINÁRIO**

### **III.1. Objetivo**

Este estudo tem como principal objectivo a avaliação da presença de contaminação microbiológica em medicamentos anestésicos, com apresentação multi-dose, administrados no procedimento anestésico em ambiente clínico.

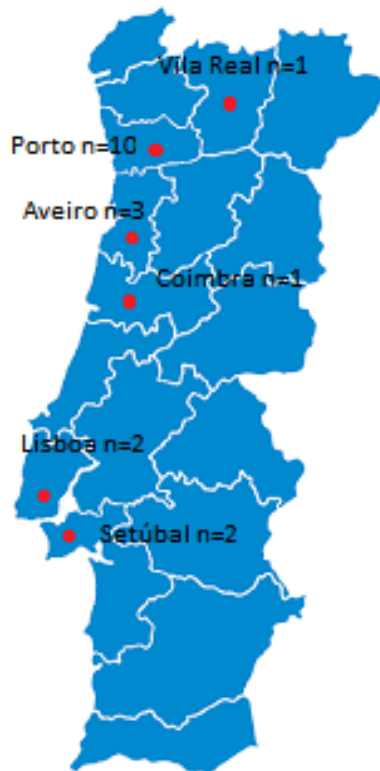
De facto, existem alguns estudos, em medicina humana que sugerem a contaminação inadvertida dos medicamentos administrados (Highsmith et al., 1982; Seth et al., 1983; Longfield et al., 1984; Nakashima et al., 1987; Petty et al., 1995; Arrington et al., 1990; Playford et al., 1999; Kirschke et al., 2002; Mattner & Gastmeier, 2004; Sabino & Weese, 2006), por microrganismos potencialmente patogénicos, durante a preparação anestésica e durante o próprio acto cirúrgico. Assim sendo, o presente estudo vai de encontro a essa questão, por nos parecer apropriado conhecer a realidade em medicina veterinária onde os estudos são escassos e muito antigos.

### **III.2. Material e Métodos**

#### **III.2.1. Critérios de inclusão e exclusão**

No estudo foram incluídos medicamentos anestésicos a uso, em apresentação multi-dose, com determinação prévia das substâncias ativas, tendo sido excluídos aqueles cuja abertura ocorreu no próprio dia da colheita. Os Centros de Atendimento Médico-Veterinário (CAMV) participantes estão localizados nos distritos de Vila Real, Porto, Aveiro, Coimbra, Lisboa e Setúbal, entre os quais 11 clínicas e 8 hospitais (Figura 4). A participação dos mesmos ocorreu mediante a sua disponibilidade em colaborar no estudo. O presente estudo prospectivo foi realizado entre Fevereiro e Maio de 2017.

Figura 4 - Localização distrital dos CAMV participantes no estudo.



### III.2.2. Protocolo

Em cada CAMV, foi simulado um caso clínico de anestesia ou de sedação, sem a presença física do animal, e foi solicitado, a cada Médico Veterinário (MV), que escolhesse um protocolo anestésico e realizasse a sua preparação exactamente como realiza na sua prática quotidiana.

A escolha dos medicamentos multi-dose, em embalagens de vidro, foi feita tendo em conta a sua disponibilidade e uso frequente em ambiente clínico, sem garantir o número de vezes que tampa foi puncionada. Todas as preparações foram executadas com seringas e agulhas estéreis. Após concluída a preparação que, numa situação real, coincidiria com o momento da administração, os medicamentos foram transferidos, também pelos MV, para os meios de cultura em caldo de carne da Biogerm (para aeróbios e anaeróbios), directamente da seringa (sem que a agulha, seringa ou até os dedos entrassem em contacto com as extremidades do tubo de ensaio). O tubo de ensaio, com o meio de cultura no seu interior, apenas foi aberto nesse momento (sem recurso ao bico de Bunsen) e fechado de imediato.

Os meios de cultura adequadamente acondicionados, em refrigeração em caixa isotérmica (como indicado pelo laboratório) seguiram no próprio dia ou no máximo dois dias depois da recolha para um laboratório de microbiologia veterinária. A análise

microbiológica incluiu multiplicação microbiana (bactérias e fungos em aerobiose e anaerobiose), identificação do agente e antibiograma.

Dos medicamentos os anestésicos, em formato multi-dose disponíveis e a uso, foram constituídas amostras, no mínimo por 0,1 ml, de pelo menos 3 substâncias ativas dos seguintes: acepromazina 5 mg/ml, alfaxalona 10 mg/ml, buprenorfina 0,3 mg/ml, butorfanol 10 mg/ml, dexmedetomidina 0,5 mg/ml, fentanil 0,05 mg/ml, lidocaína 20 mg/ml, metadona 10 mg/ml, quetamina 100 mg/ml (Tabela 3).

Tabela 3 - Lista de substâncias ativas utilizadas no estudo.

Substâncias ativas e respectiva concentração no medicamento
Acepromazina 5mg/ml
Alfaxalona 10mg/ml
Buprenorfina 0,3mg/ml
Butorfanol 10mg/ml
Dexmedetomidina 0,5mg/ml
Fentanil 0,05mg/ml
Lidocaína 20mg/ml
Metadona 10mg/ml
Quetamina 100mg/ml

As amostras foram divididas em dois grupos (A e B) tendo sido analisadas separadamente (Tabela 4 e 5):

- ✓ Grupo A, corresponde às amostras de medicamento cujo excipiente possui alguma ação conservante, biocida ou bacteriostática;
- ✓ Grupo B, corresponde às amostras de medicamentos cujo excipiente não possui alguma ação conservante, biocida ou bacteriostático – Alfaxalan® e Bupaq® - contendo apenas solução aquosa para injectáveis.

Foi, também, registada a temperatura (°C) e a humidade relativa (%), através do Mini data logger – testo 174H (Figura 4), dos ambientes de conservação/armazenamento dos frascos multi-dose, com excepção de dois CAMV, cuja leitura era imediata.

Figura 5 - Mini data logger - testo 174H



Fonte: [www.testo.com](http://www.testo.com).

Tabela 4 - Lista das substâncias ativas incluídas nos medicamentos de cada amostra.

Substâncias ativas		
	GRUPO A (n=19)	GRUPO B (n=11)
<b>Amostra 1</b>	Acepromazina 5 mg/ml Buprenorfina 0.3 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxan® Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®
<b>Amostra 2</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 3</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml	-
<b>Amostra 4</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Metadona 10 mg/ml Fentanil 0.05 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxalan®
<b>Amostra 5</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 6</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxalan®
<b>Amostra 7</b>	Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 8</b>	Buprenorfina 0.3 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Metadona 10 mg/ml Fentanil 0.05 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 9</b>	Buprenorfina 0.3 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Metadona 10 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 10</b>	Acepromazina 5 mg/ml Buprenorfina 0.3 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 11</b>	Butorfanol 10mg/ml Dexmedetomidina 0.5mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®
<b>Amostra 12</b>	Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxan® Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®

Tabela 5 - (Continuação) Lista das substâncias ativas incluídas nos medicamentos de cada amostra.

Substâncias ativas		
	GRUPO A (n=19)	GRUPO B (n=11)
<b>Amostra 13</b>	Acepromazina 5 mg/ml Buprenorfina 0.3 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxan® Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®
<b>Amostra 14</b>	Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®
<b>Amostra 15</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Metadona 10 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®
<b>Amostra 16</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Metadona 10 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxan® Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®
<b>Amostra 17</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Fentanil 0.05 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Metadona 10 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Alfaxalona 10 mg/ml - Alfaxan®
<b>Amostra 18</b>	Acepromazina 5 mg/ml Buprenorfina 0.3 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	-
<b>Amostra 19</b>	Acepromazina 5 mg/ml Butorfanol 10 mg/ml Dexmedetomidina 0.5 mg/ml Lidocaína 20 mg/ml Metadona 10 mg/ml Quetamina 100 mg/ml	Buprenorfina 0.3 mg/ml - Bupaq®

No final de cada visita foi fornecido ao MV, um pequeno questionário sobre as boas práticas de higiene e assepsia no manuseio e administração de medicamentos, sem conhecimento prévio das questões (Anexo II).



### III.2.3. Análise estatística

A estatística descritiva foi elaborada no programa *Microsoft Office Excel 2013*.

A estatística inferencial foi efectuada através do programa R versão 3.4.0. (2017-04-21).

Para análise das variáveis “temperatura” e “humidade relativa” foi realizado um teste de normalidade, *Shapiro-Wilk test*. Para avaliar associações entre as variáveis e a positividade das amostras, utilizaram-se dois testes não paramétricos, o *Wilcoxon Rank Sum Test*, para a variável sem distribuição normal, e o *Welch Two Sample t-Test*, para a variável com distribuição normal.

Para avaliar a existência de alguma medida de associação entre a positividade das amostras e a aplicação de boas práticas na manipulação de medicamentos anestésicos foi utilizado o teste de exacto de *Fisher*.

Para avaliar a concordância das boas práticas observadas e respondidas no questionário fornecido foi utilizado o teste  $\kappa$  de Cohen, quando a concordância é perfeita o valor máximo de  $\kappa$  é 1 ao passo que o valor zero indica que não existe concordância além do acaso.

Em todos os testes estatísticos foi usado um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de  $p < 0.05$ .

## III.3. Resultados

### III.3.1. Condições ambientais de conservação

A temperatura média registada foi de 21,7°C com desvio-padrão de 2,5 e a humidade relativa média registada foi de 50,5% com desvio-padrão de 11. A mediana relativamente à temperatura foi de 23,8°C (valor máximo e mínimo de 28,4°C e 21,1°C, respectivamente) (Figura 5) e a mediana relativamente à humidade relativa foi de 56,5% (com valor máximo e mínimo de 75,6% e 36,3%, respectivamente) (Figura 6).

Não se verificou associação estatística entre a positividade das amostras e os valores registados (temperatura com  $p=0.156$  e humidade relativa  $p=0.5423$ ).

Figura 6 - Frequência absoluta dos valores da temperatura (°C).

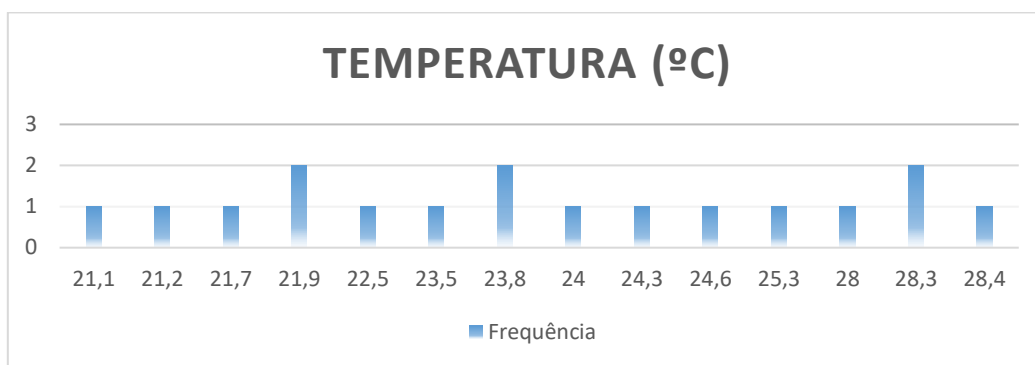
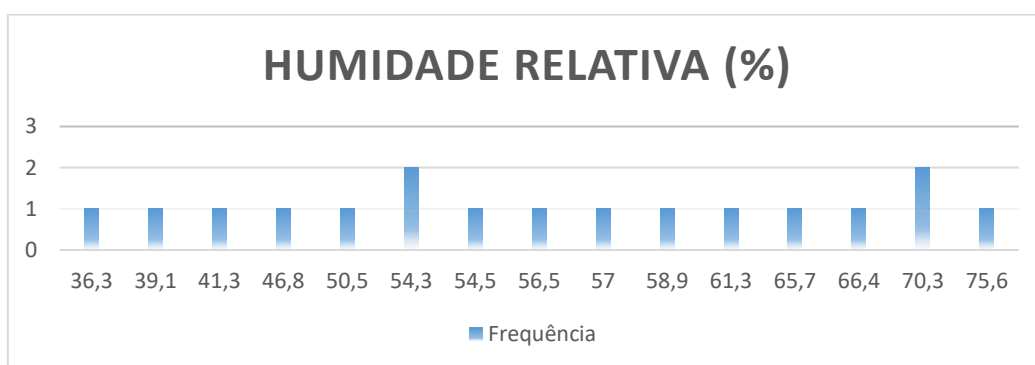


Figura 7 - Frequência absoluta dos valores da humidade relativa (%).



### III.3.2. Análise Microbiológica

Foram recolhidas e analisadas 30 amostras, 19 incluídas no grupo A e 11 incluídas no grupo B. O grupo B tem apenas 11 amostras, pois apenas 11 CAMV tinham disponíveis, ou cumpriam os critérios de inclusão, os medicamentos anestésicos passíveis de serem incluídos neste grupo. O grupo A obteve resultado negativo no total das amostras; enquanto que, no grupo B obtiveram-se duas (18,18%) amostras positivas e nove (81,82%) amostras negativas à contaminação (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência absoluta e relativa dos resultados microbiológicos.

	Grupo A		Grupo B	
	Valor absoluto	Valor %	Valor absoluto	Valor %
<b>Positivo</b>	0	0	2	18,2
<b>Negativo</b>	19	100	9	81,8
<b>Total</b>	19	100	11	100

As amostras positivas revelaram três microrganismos diferentes, sendo que uma delas encontrava-se contaminada por duas bactérias de espécies distintas (Tabela 7).

Tabela 7 - Caracterização das amostras positivas: identificação do agente microbiano e respectivo teste de sensibilidade aos antibióticos.

Amostra	Tipologia CAMV	Agente	Antibiograma		
			Resistência	Intermédio	Susceptibilidade
4B	Hospital	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amoxicilina Trimetropim + Sulfametoxazol Ceftiofur Cefovecina	-	Imipenem Tobramicina Gentamicina Piperacilina Amicacina Enrofloxacina Marbofloxacina
		<i>Serratia marcescens</i>	Ampicilina Amoxicilina, Amoxicilina + Ácido clavulânico Cefalexina Tetraciclina Doxiciclina Cefpodoxima	-	Imipenem Tobramicina Gentamicina Trimetropim + Sulfametoxazol Piperacilina Amicacina Enrofloxacina Ceftiofur Marbofloxacina Cefovecina
		<i>Citrobacter braakii</i>	Ampicilina Amoxcilina Amoxicilina + ácido clavulânico Cefalexina Tetraciclina Doxiciclina, Trimetroprim + Sulfametoxazol Enrofloxacina Marbofloxacina Cefpodoxima	Cefovecina	Imipenem Tobramicina Gentamicina Piperacilina Amicacina Ceftiofur

### III.3.3. Questionário sobre as boas práticas de assepsia e higiene no maneo e preparação de medicamentos

Foram inquiridos dezanove MV sobre as boas práticas anestésicas, um por cada CAMV que, na sua prática quotidiana manuseia estes medicamentos, seja com o objectivo anestésico ou de sedação, e que efectuou a preparação das amostras (Figuras 8, 9 e 10).

As propriedades de estabilidade, modo de utilização e conservação dos medicamentos revelaram não ser do conhecimento de 3 MV (15,8%). Todos os MV afirmaram estar familiarizados com as boas práticas de maneo dos medicamentos de forma a evitar a sua contaminação.

Em 4 CAMV (21,1%), os medicamentos não se encontram armazenados em locais ou superfícies limpas ou desinfetadas com regularidade, havendo uma maior proporção em clínicas (27,3%) do que em hospitais (12,5%).

Em apenas 5 CAMV (26,3%) os médicos veterinários lavam ou desinfectam sempre as mãos antes, ou usa luvas, durante do acto anestésico, sendo esta proporção superior em hospitais (37,5%) do que em clínicas (18,2%).

Mais de metade dos CAMV inquiridos (12/63,2%), utiliza medicamentos que não estão devidamente identificados com data e hora de abertura, sendo esta proporção ligeiramente superior em clínicas (63,6%) do que em hospitais (62,5%).

O uso sempre de material estéril (agulha e seringa) não acontece em 3 MV (15,8%), sendo a proporção superior em clínicas (18,2%) do que em hospitais (12,5%).

Na necessidade de preparação de uma segunda dose do mesmo medicamento, 3 MV (15,8%) utilizam a mesma agulha, sendo superior em hospitais (25%) do que em clínicas (9,9%).

Na preparação de diferentes medicamentos, cuja composição seja compatível entre si, a reutilização da mesma agulha é realizada por 10 MV (53,6%), verificando-se uma ocorrência superior em clínicas (54,5%) do que em hospitais (50%).

Apenas 3 MV (15,8%) desinfetam a tampa de borracha do medicamento antes de penetrar com a agulha, sendo que os hospitais são quem o pratica mais (25%); apenas 6 MV (31,6%) desinfeta a porta de entrada da linha de extensão de fluidos IV antes de administrar, sendo, uma vez mais, uma prática mais comum nos hospitais (37,5%); e, apenas 2 MV (21,1%) desinfeta a tampa de borracha após a utilização, ambos em ambiente hospitalar.

No que toca a identificação sistemática dos medicamentos, quando abertos pela primeira vez, com a data e hora de abertura, 11 MV (57,9%) não a efectua, sendo a proporção superior em clínicas (63,4%) do que em hospitais (50%).

Nenhum CAMV possui qualquer tipo de sistema de vigilância e controlo de contaminação e infeção.

Figura 8 - Frequência absoluta das respostas do questionário nas 11 Clínicas.



Figura 9 - Frequências absolutas das respostas do questionário nos 8 Hospitais.

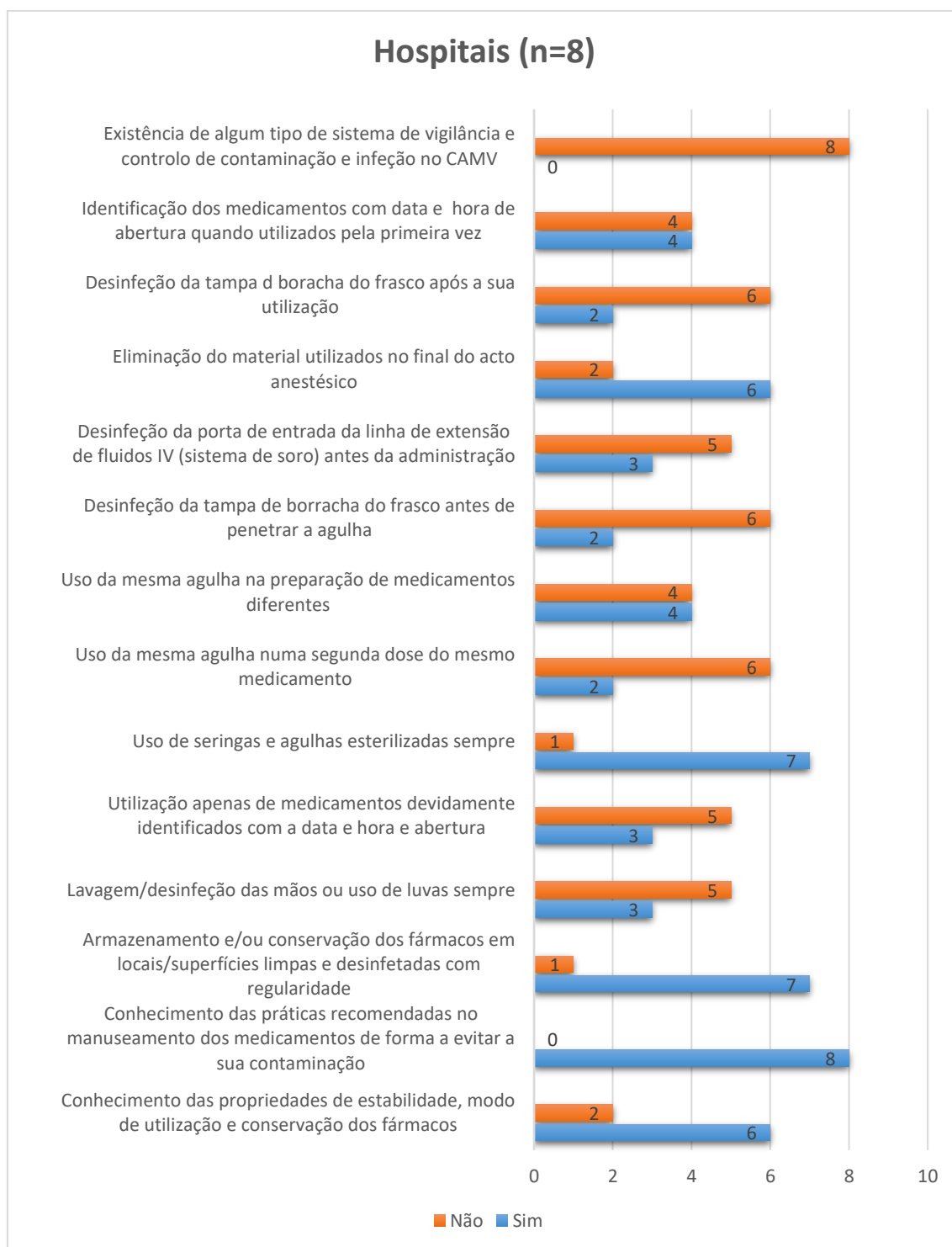
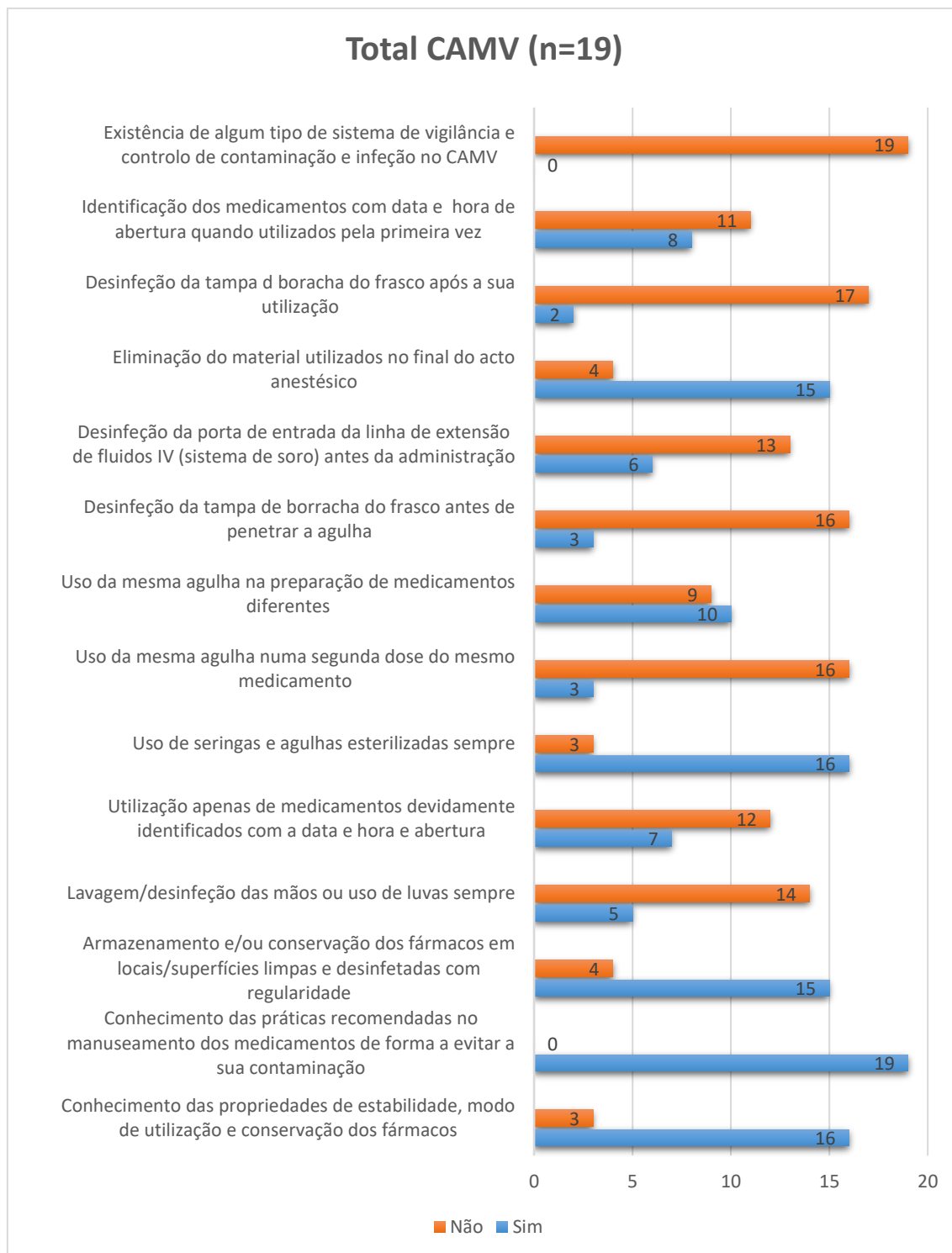


Figura 10 - Frequências absolutas das respostas dadas ao questionário nos 19 CAMV.



Durante a preparação dos medicamentos, foi possível registrar algumas das boas práticas (Tabela 10). Apenas 1 MV (5%) lavou e desinfetou as mãos antes da preparação e, também, apenas 1 MV (5%) usou luvas durante a preparação. A desinfecção da borracha antes da penetração da agulha apenas foi realizada por 1 MV (5%) ao passo que a desinfecção após a utilização do frasco não foi realizada por nenhum MV. A reutilização da agulha na preparação de medicamentos diferentes aconteceu em 12 casos (63%). A identificação da hora e data de abertura dos medicamentos, se existente, não se encontrava visível em nenhum dos casos.

Tabela 8 - Boas práticas observadas.

<b>Práticas observadas</b>	<b>Clinica (n=11)</b>	<b>Hospital (n=8)</b>	<b>Total (n=19)</b>
Lavagem/desinfecção das mãos ou uso de luvas	1 (9%)	1 (12,5%)	2 (10,5%)
Desinfecção da tampa de borracha antes de penetrar com a agulha	0	1 (12,5%)	1 (5,3%)
Desinfecção da tampa de borracha após utilização	0	0	0
Re-utilização de agulha entre medicamentos diferentes	8 (72,7%)	4 (50%)	12 (63,2%)
Medicamentos identificados com data e hora de abertura	0	0	0

A obtenção de duas amostras positivas com origens diferentes não se encontrou associada com a tipologia do CAMV ou a aplicação ou não de boas práticas.

Dadas as diferenças observadas entre algumas das boas práticas e as respectivas respostas ao questionário, foi avaliado o grau de concordância (Tabela 11), havendo concordância fraca em duas práticas e boa ou excelente nas restantes.

Tabela 9 - Concordância entre práticas respondidas e observadas. Teste k de Cohen.

<b>Práticas</b>	<b>Valor k obtido (*)</b>
Lavagem/desinfecção das mãos ou uso de luvas	0,5
Desinfecção da tampa de borracha antes de penetrar com a agulha	0,88
Desinfecção da tampa de borracha após utilização	0
Re-utilização de agulha entre medicamentos diferentes	0,79
Medicamentos identificados com data e hora de abertura	0

(\*) Interpretação:  $k \leq 0,4$  – fraco;  $0,4 < k < 0,75$  – bom;  $k \geq 0,75$  – excelente.



## PARTE IV – DISCUSSÃO

A prática anestésica, por violar algumas barreiras físicas do corpo (ex: bloqueios locais ou regionais, intubação, administração de medicamentos, monitorização invasiva e tricotomia), apresenta potencial de transmissão de agentes patogénicos. Este contributo é, no entanto pouco definido, apesar da dimensão e casuística dos CAMV não ser ainda, em Portugal, equiparável aos hospitais e clínicas de medicina humana, alguns já beneficiam de uma larga casuística aliada a um ambiente de urgências.

O estudo teve algumas limitações, nomeadamente a inclusão do número de CAMV (19) ter sido condicionada pela disponibilidade de colaboração por parte do mesmo. A escolha das substâncias ativas foi baseada na sua utilização comum na clínica de pequenos animais, contudo, dada a diversidade na oferta pelos diferentes CAMV, nem todas as substâncias ativas constituíram de forma proporcional e constante as amostras. Por fim, não foi possível garantir a quantidade de vezes que cada frasco foi utilizado, entenda-se, penetrado com agulha e retirado conteúdo. Apesar de, em medicina humana, após se verificar que nenhum frasco multi-dose foi contaminado após ser utilizado a cada 2 horas, 2 vezes por dia, 1 vez por dia ou dias intercalados, o número de utilizações aparentemente não influencia a taxa de contaminação (Thompson & Thompson, 1992), contudo, dada a natureza da profissão médico-veterinária em clínica das várias espécies e ambulatório questiona-se que este factor poderá também ser influente.

No grupo A, as amostras 3, 7 e 12 foram as que incluíram menos medicamentos – apenas 3 - enquanto que, a amostra 17 é a que contém mais medicamentos – 7 no total. Os medicamentos com maior representatividade foram a dexmedetomidina 0,5 mg/ml e a ketamina 100 mg/ml, presentes em 18 amostras, seguido de butorfanol 10 mg/ml, presente em 17 amostras. O medicamento com menor representatividade foi o fentanil 0,05 mg/ml, presente em apenas 3 amostras, seguido da buprenorfina 0,3 mg/ml, presente em 5 amostras. No grupo B, foram recolhidas 3 amostras só com Alfaxalan®, 4 amostras só com Bupaq® e 4 amostras com ambos os medicamentos.

Procurámos analisar uma nova fonte de contaminação e infeção, inserida na prática anestésica, tendo sido esta sugerida por dois trabalhos realizados neste âmbito, em medicina humana (Gargiulo et al., 2012; Gargiulo et al., 2016). No primeiro, foram simulados casos anestésicos, tal como no nosso estudo, em que um saco estéril recebia os medicamentos administrados e cuja contaminação foi de 13%. Do total de seringas e agulhas recolhidas, 5% e 35% foram positivas ao crescimento bacteriano,

respectivamente. Tal permitiu concluir que a contaminação dos sacos ocorreu devido aos medicamentos administrados ou aos próprios anestesiistas por falha asséptica na administração (Gargiulo et al., 2012). No seu segundo trabalho, em situações anestésicas reais, testando a hipótese de que a administração IV de medicamentos contaminados acontece mais do que 1/100 casos, foi colocado um filtro imediatamente após a porta de entrada IV, com o objectivo de filtrar os medicamentos administrados e de reter possíveis microrganismos. Além dos filtros, foram analisadas as seringas usadas nessas administrações e guardadas para eventuais futuras administrações pelos anestesiistas, tendo tido apenas uma correspondência com o organismo isolado (*S. capitis*) no filtro e na seringa (Gargiulo et al., 2016), o que nos leva a crer a existência de várias fontes de contaminação das administrações IV. Neste estudo, a análise microbiológica foi efectuada directamente a partir do conteúdo do frasco o que limitou a identificação concreta de outras fontes de contaminação. Recentemente, em medicina veterinária, foi documentado um caso fatal de septicémia num cão sujeito a uma destartarização de rotina, cuja anestesia foi induzida e mantida com propofol contaminado com *Ochrobactrum anthropi* (Franci, Dotto, Cattai & Pasotto, 2015).

Outra limitação do estudo resultou do reduzido número de amostras, devendo-se fortemente ao facto do estudo não ter beneficiado de qualquer patrocínio, tendo sido os custos envolvidos (análises microbiológicas e deslocações) suportados pela estudante e pelo Dr. Amândio Dourado.

A positividade em 18,2% das amostras, do grupo B, sugere que a apresentação multi-dose de medicamentos anestésicos constitui uma potencial fonte de contaminação e infeção, especialmente se excipientes com função de conservante, biocida ou bacteriostático não fizerem parte da sua composição, albergando organismos potencialmente patogénicos. O grupo A obteve 100% de negatividade à contaminação, sugerindo que os excipientes constituintes dos medicamentos garantem a esterilidade do produto independentemente das boas práticas aplicadas no seu manuseio e preparação. Contrariamente aos nossos, e segundo Highsmith et al. (1982), após contaminação deliberada com 13 microrganismos, a presença ou ausência de preservantes não teve correlação com a sobrevivência microbiana, sugerindo que duas apresentações alvo de estudo (procaína e metohexital de sódio) foram letais para as bactérias em virtude das suas características intrínsecas.

Em 2 casos (18,2%), as amostras paralelas no grupo B, manuseadas à partida pelas mesmas práticas, foram positivas à contaminação. Contudo, apesar da maioria dos medicamentos multi-dose, ao contrário das ampolas, conter excipientes que desempenham função bactericida e/ou bacteriostática, a *American Society of Anesthesiology* alerta que não é correcto assumir que estas substâncias são suficientes

para prevenir a transmissão de infecção após contaminação extrínseca inadvertida durante o seu uso clínico (ASA, 2016). Não é possível concluir com estas observações que a contaminação terá ocorrido em um medicamento específico uma vez que a limitação financeira não nos permitiu analisar medicamento a medicamento. Nem é possível aferir com absoluta certeza de que a origem dos microrganismos é o medicamento em si. Na penetração da agulha, esta pode ser o veículo, na sua ponta, dos microrganismos presentes na tampa de borracha para o interior do frasco e, assim, contaminar o conteúdo, quando esta não foi desinfetada (Marumo, Taguchi, Oniki, Endoh & Sekine, 2004), tendo sido demonstrado por Sabino & Weese (2006) uma redução significativa na contaminação das apresentações multi-dose quando a entrada foi desinfetada com álcool. Apenas 1 MV efectuou essa prática na recolha das amostras com resultado negativo.

Há, ainda, a possibilidade de, no grupo A, estando um medicamento contaminado, os excipientes dos restantes medicamentos terem mascarado essa contaminação e revelado um resultado negativo. Da mesma forma, teria sido interessante, ter incluído o Alfaxalan® e o Bupaq® na amostra do grupo A, para comparar os resultados com a amostra paralela do grupo B. Ou seja, verificar se as amostras 4A e 6A teriam sido positivas à contaminação uma vez que as amostras 4B e 6B foram positivas. Tal permitia-nos perceber se os veículos dos medicamentos do grupo A teriam algum efeito no crescimento bacteriano nos medicamentos do grupo B.

Porém, não sabendo o momento no tempo em que ocorreu a contaminação nem com absoluta certeza da sua causa concreta (borracha, agulha, ou outro), é possível que os nossos resultados sejam subestimados, pois foi demonstrado que os preservantes, além de exercerem a sua função em temperaturas óptimas, podem necessitar de algum tempo (24h-168h) para que o produto se torne novamente estéril (Highsmith et al., 1982), sendo assim possível a administração inadvertida de agentes patogénicos nesse período. Além disso, não se determinou a carga bacteriana presente nas amostras, que poderá contribuir, teoricamente, em maior medida para o estabelecimento de infecção se o medicamento for, entretanto, administrado.

Outra limitação do nosso estudo parece prender-se com a simulação da preparação do protocolo anestésico ao invés de se tratar de um caso real de procedimento anestésico ou de sedação. Isto porque, apesar de se ter pedido para que a execução da preparação dos medicamentos fosse exactamente igual à prática quotidiana, existiram discordâncias em algumas práticas observadas e as respostas dadas ao questionário, nomeadamente: na desinfecção da tampa de borracha após utilização do frasco e na identificação dos medicamentos a uso. Estas discordâncias provocam dúvida quer na

honestidade das respostas, uma vez que os MV tinham conhecimento do objetivo do estudo, quer na realidade da preparação, sabendo que estavam a ser observados (sabiam apenas que estavam a ser observados no geral, não sabendo que aspectos seriam avaliados) tal como no estudo de Gargiulo et al. (2012). Contudo, acreditamos que os descuidos nas práticas durante a preparação, se deveram ao método de simulação do estudo como referido anteriormente.

A temperatura e humidade relativa não apresentaram associação estatística com os resultados positivos, possivelmente devido a vários factores: o tamanho da amostra, as recomendações de fabricante para armazenamento à temperatura ambiente e o registo destas variáveis ser limitado ao dia da visita. Não obstante, apesar de todos os medicamentos utilizados no nosso estudo se encontrarem à temperatura ambiente (como era recomendado pelo fabricante), é importante realçar a importância destas variáveis na ação de alguns preservantes que parece ser retardada ou inactivada em refrigeração, por exemplo, permitindo a sobrevivência e multiplicação de microrganismos (Highsmith et al., 1982; Kirschke et al., 2002).

#### *Citrobacter braakii*

É uma bactéria gram-negativa e aneróbia facultativa. *Citrobacter* spp. coloniza os animais podendo ser uma fonte de infeção zoonótica, pois são ubíquas no ambiente e colonizam o aparelho GI dos animais e humanos (Wiebe, 2015). Provocam IN em organismos adultos imunodeprimidos ou em jovens e promovem o desenvolvimento de anemia hemolítica imunomediada e diarreia mucohemorrágica, respectivamente (Galarneau, Fortin, Lapointe & Girard, 2003). Os cachorros com parvovirose podem apresentar infeções relacionadas com o catéter IV devido a esta bactéria, podendo resultar em bacteriémia (Lobetti, Joubert, Picard, Carstens & Pretorius, 2002). As infeções sistémicas geralmente provocam danos em órgãos múltiplos, como hepatite necrótica focal, pneumonia intersticial, peritonite fibrinosa e miocardite supurativa (Galarneau et al, 2003; Cassidy, Callanan, McCarthy & O'Mahony, 2002).

As várias espécies identificadas apresentam factores de virulência semelhantes entre si, e alguns deles, semelhantes com as Enterobacteriaceas (ex: endotoxinas).

#### *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria não fermentativa, aeróbia e bacilos gram-negativa e ubiquitária no ambiente (Wiebe, 2015). As estirpes multi-resistentes podem colonizar e ser transmissíveis aos seres humanos. O seu isolamento pode não ter significado clínico caso não existam sinais clínicos de infeção. Os animais debilitados, com danos teciduais, queimaduras, neutropénicos ou imunodeprimidos apresentam-se com maior risco de infeção (Agodi et al., 2017; Lin et al., 2012). É comum em otite

externa (Marsella, 2016), mas pode causar infecções em múltiplos locais, como a corrente sanguínea (Peña et al., 2015). Uma vez que é tipicamente multi-resistente (Yukawa et al., 2017), a escolha da antibioterapia deve basear-se no isolamento e cultura bactérias e nos resultados do antibiograma.

#### *Serratia marcescens*

É uma bactéria gram-negativa, aeróbia e em forma de bacilo, da família das *Enterobacteriaceae*. Vive no ambiente e no aparelho gastro-intestinal dos animais (Wiebe, 2015). O seu isolamento pode não ter significado clínico e representar apenas colonização. Esta bactéria está associada à contaminação de catéteres IV em cães e gatos, podendo colonizar também o aparelho respiratório, genito-urinário e pele (Fox, Beaucage, Foltz & Thornton, 1981). *Serratia* spp. pode, também, provocar infecções relacionadas com o catéter IV em cachorros suspeitos de parvovirose (Lobetii et al., 2002). A infecção a nível sistémico pode causar endocardites (Perez, Fujii, Fauls, Hummel & Breitschwerdt, 2011), gangrena necróticas (Jenkins, Winkler, Rudloff & Kirby, 2001) e septicémia. No homem, um surto de bacteriémia em doentes sujeitos a cirurgia deveu-se à contaminação inadvertida de fentanil com esta bactéria, por um funcionário (Ostrowsky et al., 2002). Em clínicas veterinárias, esponjas embebidas em cloreto de benzalcónio contaminado foram identificadas como uma fonte de IN por esta bactéria (Fox et al., 1981).

Os resultados dos antibiogramas realizados apenas nas duas amostras que foram positivas à contaminação, alertam para uma situação crítica e alarmante, pois as três bactérias são resistentes a várias classes de antibióticos ( $\beta$ -lactâmicos, tetraciclina, cefalosporinas de 1ª e 3ª geração, quinolonas, trimetoprim e sulfamidas), sendo a *Citrobacter braakii* a que revelou mais resistências. O mais interessante é a resistência aos  $\beta$ -lactâmicos ser comum às três bactérias. Empiricamente, as cefalosporinas de 3ª geração e as penicilinas de largo espectro são eficazes contra *Citrobacter* spp., no entanto, é recomendado realizar cultura com antibiograma (Wiebe, 2015), havendo casos de *C. freundii* multi-resistentes a fluoroquinolonas em animais de companhia (Ewers et al., 2011). No nosso caso, a bactéria mostrou-se resistente não só a penicilinas de largo espectro, como a cefalosporinas de 1ª (cefalexina) e de 3ª geração (cefepodoxima) e a quinolonas.

A literatura relativa à *Serratia marcescens* sugere igualmente a realização de cultura e antibiograma na escolha da terapêutica, mas que são indicadas penicilinas de largo espectro e cefalosporinas de 3ª geração (Wiebe, 2015). A bactéria isolada no nosso estudo mostrou-se resistente a penicilinas de largo espectro e a uma cefalosporina de 1ª geração (cefalexina) e de 3ª geração (cefepodoxima).

No que diz respeito à *Pseudomonas aeruginosa*, os antibióticos tipicamente eficazes são a tobramicina, a ticarcilina, a polimixina B, o imipenem, a amicacina, as quinolonas e a ceftazidima (Wiebe, 2015). Neste estudo, foram apenas testados alguns destes antimicrobianos, tendo sido susceptível a todos. No entanto, mostrou-se resistente à ampicilina, trimeptropim associado a sulfametoxazol e cefalosporinas de 3ª geração (ceftiofur e ceftiovecina).

A influência do uso de boas práticas em anestesia na presença de IN em medicina veterinária é ainda desconhecida, pois nenhum dos estudos referidos incluiu hemoculturas para confirmar a presença de bacteriemia pelos microrganismos isolados (Gargiulo et al. 2012; Gargiulo et al., 2016; Sabino & Weese, 2006). Apenas Kerenyi et al. (2011), analisaram a contaminação do conteúdo de 155 seringas, acopladas às linhas de extensão IV durante 14h-72h, e comparou os organismos isolados com os isolados das hemoculturas positivas dos mesmos pacientes, tendo tido uma correspondência em 46%.

No presente estudo, é possível que os medicamentos positivos para contaminação tenham sido administrados em alguns animais e, por isso, tenham estado em risco de contrair uma IN.

A partir dos inquéritos realizados, verificou-se que a utilização de boas práticas em anestesia foi reduzida, apesar de todos os MV inquiridos afirmarem ter conhecimento das boas práticas, foram poucos, ainda que numa amostra reduzida, que as executaram. Além disso, apenas algumas delas eram executadas, não se tendo verificado nem um profissional que cumprisse todas as recomendações. Neste sentido, é possível tecer algumas considerações:

- Uma vez que a lavagem manual e/ou uso de luvas tem-se revelado um método eficaz na redução da contaminação e transmissão de infeção (Allegranzi & Pittet, 2009), apenas 5 MV (26,3%) utilizam esta prática na sua atividade clínica.
- A utilização de material estéril, no nosso entender, é uma prática base, pelo que todos, sem excepção, o deveriam fazer, no entanto 2 MV (10,5%) assumem que não.
- Quando 3 MV (15,8%) afirmam não estar familiarizados com as propriedades de estabilidade, modo de utilização e conservação dos medicamentos, indica-nos uma falha essencial de formação e informação do clínico;
- Re-utilizar a agulha numa segunda dose do mesmo medicamento, acarreta o risco de esta se encontrar, entretanto desprotegida ou contactar com superfícies ou planos contaminados, como foi sugerido por Mahida et al. (2015) ou ter sido utilizada em administrações SC ou IM, sendo que 3 MV (15,8%) afirmaram que sim;
- Re-utilizar a agulha na preparação de medicamentos diferentes, pois caso o primeiro medicamento esteja contaminado (ex: em resultado de uma situação de emergência),

teoricamente irá contaminar o segundo medicamento e, assim, sucessivamente. Referindo-se que 9 MV (47,4%) afirmam re-utilizam a agulha;

- Uma vez que, assim que violada a cápsula de alumínio, a tampa de borracha encontra-se desprotegida e contacta eventualmente com as mãos dos anestesiistas, superfícies e embalagens de outros medicamento, a não desinfeção da mesma antes da extração do medicamento parece-nos importante e 16 MV (84,2%) não realizam essa desinfeção;
- Ainda que se utilizem linhas de extensão de fluidos IV estéreis no momento anestésico, durante o maneio do animal e no decorrer dos procedimentos, a porta de entrada pode contactar com o próprio animal, com as mãos do pessoal e superfícies contaminadas, verificou-se que apenas 6 MV (31,6%) têm este cuidado.

Por fim, são vários os estudos em medicina humana, com resultados variáveis e com a agravante de a dimensão da amostra ser significativamente maior. Havendo, como no nosso estudo, uma grande proporção de médicos que não procede à higienização das mãos antes de contactar com o paciente (Tait & Turtle, 1995; El Makatii et al., 1999; Krediet, Kalkman, Bonten, Gigengack & Barach, 2011), que não utiliza luvas (El Makatii et al., 1999), que re-utiliza seringas e que não desinfeta o acesso do frasco multi-dose (Tait & Turtle, 1995; El Makatii et al., 1999), e que não procede à limpeza da superfície anestésica (El Makatii et al., 1999). Também recentemente Gargiulo et al. (2012), num estudo envolvendo em 10 equipas de anestesiistas verificaram que nenhum praticou a higiene de mãos ou desinfetou a tampa de borracha do frasco multi-dose antes de preparar o medicamento ou desinfetou a via de administração antes de administrar o medicamento, com a agravante de, quando questionados se tal reflectia a prática clínica corrente, a maioria respondeu afirmativamente.

No nosso estudo, não havia motivos para questionar a esterilidade do produto utilizado na sua origem (agulha, seringa e fármaco), por isso cabe-nos a nós, enquanto profissionais de saúde, tanto do ponto de vista ético como deontológico, proceder em conformidade. A contaminação inadvertida de medicamento pode ser associada à fraca higienização por parte dos anestesiistas, como sugere o estudo de Loftus et al. (2010), que identificou a presença de microrganismos no ambiente e na válvula de três vias em 12% e 47%, respectivamente, presentes nas mãos.

A inexistência de associação estatística entre as amostras positivas e as boas práticas respondidas ao questionário, pode dever-se ao reduzido número que compõe ambas as variáveis. No entanto, dada a positividade obtida, é legítimo fazer uma profunda reflexão

quanto às boas práticas na realidade médico veterinária. Como tal, é apresentada uma proposta breve de boas práticas, que poderá ser facilmente adaptada e inserida nos CAMV (Anexo III).

Quanto às diferenças na tipologia do CAMV, curiosamente parece existir uma maior tendência nas clínicas para o conhecimento das propriedades dos medicamentos, na eliminação do material utilizado no final do acto anestésico ou de sedação assim como a re-utilização da mesma agulha em medicamento diferentes, ao passo que, os hospitais apresentaram maior tendência para as restantes práticas. É curioso, que tendo obtido apenas duas amostras positivas, cada uma delas foi correspondente a cada uma das tipologias, o que indica que ambas, apesar das diferenças na aplicação das boas práticas, não são eficazes na prevenção da contaminação. Uma vez mais, a ausência de diferenças significativas por deve-se à dimensão da amostra.

A inexistência de um sistema de vigilância e controlo de contaminação e infeção mostra a fragilidade dos CAMV, em Portugal, em saber a prevalência da contaminação ambiental e das IN na sua prática clínica e, assim, alterar e melhorar os cuidados de saúde veterinários. Neste sentido apresenta-se também, no final do documento uma proposta de implementação dos vários sistemas de vigilância possíveis (Anexo IV).

Os resultados positivos obtidos neste estudo sugerem a necessidade de uma melhor investigação sobre esta fonte de contaminação, nomeadamente na análise isolada dos medicamentos, maior cobertura na gama de medicamentos utilizados em clínica e colheita de amostras biológicas na pesquisa de agentes patogénicos. O aprofundamento deste tema em medicina veterinária deverá, no entanto, incluir um maior número de CAMV, de MV e de amostras de medicamentos anestésicos utilizados na sua rotina.



## **PARTE V – CONCLUSÃO**

O presente estudo piloto, não estando obviamente isento de falhas e limitações, confirmou a nossa hipótese de que os medicamentos em formato multi-dose constituem uma fonte de agentes patogénicos que, eventualmente, poderão estar na origem de IN. Os distintos organismos identificados e com resistência variada contra uma vasta gama de antibióticos, alertam para a necessidade de um aprofundamento dos conhecimentos nesta área. Isto reveste-se de interesse particular, quando as boas práticas de higiene e assepsia no manuseio e preparação dos medicamentos não são amplamente aplicadas. Assim, é extremamente importante, que os CAMV façam uma reflexão profunda sobre as práticas protocoladas, tendo em vista não só a saúde e o bem-estar do animal, mas também as perdas económicas consequentes.

A implementação de sistemas de vigilância e controlo da contaminação e infeção, representa, pois, uma ferramenta fundamental na limitação do risco de infeção hospitalar na clínica de pequenos animais.

## BIBLIOGRAFIA

- Agodi, A., Barchitta, M., Cipresso, R., Giaguinta, L., Romeo, M. A. & Denaro, C. (2007). *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Medicine*. 33(7), 1155–61.
- Allegranzi, B. & Pittet, D. (2009). Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *Journal of Hospital Infection*. 73, 305-15.
- Allen Jr., L. V., Popovich, N. G. & Ansel, H. C. (2011). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. (9ª edição). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Alter, M. J., Ahtone, J. & Maynard, J. E. (1983). Hepatitis B virus transmission associated with multiple-dose vial in a hemodialysis unit. *Annals of Internal Medicine*. 99(3): 330-3.
- American Thoracic Society Documents. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 171(4), 388-416.
- Arrington, M. E., Gabbert, K. C., Mazgaj, P.W. & Wolf, M. T. (1990). Multidose vial contamination in anesthesia. *American Association of Nurse Anesthetists Journal*. 58(6):462-6.
- ASA House of Delegates (2014). *American Society of Anesthesiologists: ASA Physical Classification System*. Acedido 2 Abr., 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/Sara/Downloads/asa-physical-status-classification-system.pdf>
- ASA Committee on Health Task Force on Infection Control (2016). *American Society of Anesthesiologists: Recommendations for infection control for the practice of anesthesiology 3<sup>rd</sup> edition*. Acedido em 24 Abr., 2017, disponível em: <http://www.asahq.org/search?q=#q=recommendations%20for%20infection%20control&sort=relevancy>
- Belmonte, O., Pailhories, H., Kempf, M., Gaultier, M.P., Lemarie, C., Ramont, C., Joly-Guillou, M.L., Eveillard, M. (2014). High prevalence of closely related *Acinetobacter baumannii* in pets according to a multicentre study in veterinary clinics, Reunion Island. *Veterinary Microbiology*. 170(3-4), 446–450.
- Benedict, K.M, Morley, P.S. & Van Metre, D.C. (2008). Characteristics of biosecurity and infection control programs at veterinary teaching hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233(5), 767–773.
- Biertuempfel, P.H, Ling, G.V. & Ling, G.A. (1981). Urinary tract infection resulting from catheterization in healthy adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 178(9), 989–991.
- Bille, C., Auvigne, V., Libermann, S., Bomassi, E., Durieux, P. & Rattez, E. (2012). Risk of anaesthetic mortality in dogs and cats: an observational cohort study of 3546 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 39(1), 59–68.

- Boerlin, P., Eugster, S., Gaschen, F., Straub, R. & Schawalder, P. (2001). Transmission of opportunistic pathogens in a veterinary teaching hospital. *Veterinary Microbiology*. 82, 347-359.
- Bols, Peter E.J. & De Porte, Hannelore F.M. (2016). The horse catalyzed birth of modern veterinary Medicine. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1-7.
- Brodbelt, D. C., Blissitt, K. J., Hammond, R. A., Neath, P. J., Young, L. E., Pfeifer, D. U. & Wood, J. L. N. (2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 35(5): 365-373.
- Brown, D.C., Conzemius, M. G., Shofer, F. & Swann, H. (1997). Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 210(9), 1302-1306.
- Bubenik, L. J., Hosgood, G. L., Waldron, D. R. & Snow, L. A. (2007). Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231(6), 893-899.
- Burgess, B. A., Bauknecht, K., Slovis, N. M. & Morley, P. S. (2015). Factors associated with equine shedding of multi-drug resistant *Salmonella enterica* and its impact on health outcomes. *Conference Proceedings: American College of Veterinary Internal Medicine*.
- Burrows, C.F. (1982). Inadequate skin preparation as a cause of intravenous catheter-related infection in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 180(7), 747-749.
- Cassidy, J.P., Callanan, J.J., McCarthy, G., O'Mahony, M. C. (2002). Myocarditis in sibling boxer puppies associated with *Citrobacter koseri* infection. *Veterinary Pathology*. 39(3), 393-395.
- Cherry, B., Burns, A., Johnson, G.S., Pfeiffer, H., Dumas, N., Barrett, D., McDonough, P. L. & Eidson, M. (2004). *Salmonella Typhimurium* outbreak associated with veterinary clinic. *Emerging Infectious Diseases*. 10(12), 2249-51.
- Chang, S.K., Lo, D.Y., Wei, H. W. & Kuo, H.C. (2015). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from canine urinary tract infections. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 77(1), 59-65.
- Chung, Y.S., Kwon, K.H., Shin, S., Kim, J.H., Park, Y.H. & Yoon, J.W. (2014). Characterization of veterinary hospital-associated isolates of *Enterococcus* Species in Korea. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 24(3), 386- 393.
- Collignon, P. J. (1994). Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. The Australian study on intravascular catheter associated sepsis. *The Medical Journal of Australia*. 161(6), 374-378.
- Collins, R. N., Braun, P. A., Zinner, S. H. & Kass, E. H. (1968). Risk of local and systemic infection with polyethylene intravenous catheters. *The New England Journal of Medicine*. 279(7), 340-343.

- Couto, C. G., Nelson, R. W., Davidson, A. P., BiBartola, S. P., Hawkins, E. C., Lappin, M. R., Scott-Moncrieff, J. C. R., Taylor, S. M., Ware, W. A., Watson, P. J., Westrop J. L. & Willard M. D. (2014). In E. C. Hawkins (Ed.), *Small Animal Internal Medicine*. (5ª edição). (p.323-325). Missouri: Elsevier Mosby.
- Cummings, K.J., Rodriguez-Rivera, L.D., Katharyn, J.M., Karin, H., Martin, W., Patrick, L.M., Craig, A., Lorin, D.W., Gillian, A.P. (2014). *Salmonella enterica* Serovar Oranienburg outbreak in a veterinary medical teaching hospital with evidence of nosocomial and on-farm transmission. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 14(7), 496-502.
- Cunha, B.A. (1998). Nosocomial diarrhea. *Critical Care Clinics*. 14(2), 329-338.
- De Lucia, M., Moodley, A., Latronico, F., Giordano, A., Caldin, M., Fondati, A. & Guardabassi, L. (2011). Prevalence of canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary diagnostic laboratory in Italy. *Research in Veterinary Science*. 91 (3), 346-8.
- Denton, M., Wilcox, M. H., Parnell, P., Green, D., Keer, V., Hawkey, P. M., Evans, I. & Murphy, P. (2004). Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *A. baumannii* on a surgical intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*. 56, 106-110.
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2010). MED VET: Adrilan 5mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2011). MED VET: Alvegesic 10mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/1647>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2012a). MED VET: Dolorex 10mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/225>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2012b). MED VET: Fentadon 50mcg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/1534>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2013). MED VET: Calmivet 5mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/120>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2014a). MED VET: Nimatek 100mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/1711>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2014b). MED VET: Semfortan 10mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/1788>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (2017). MED VET: Alfaxalan 10mg/ml. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/3786>
- Direção Geral da Saúde (2013). Inquérito da prevalência da infeção e uso de antimicrobianos nas unidades de cuidados continuados – 2013. Acedido em Jun. 6, 2017, disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/inquerito-de-prevalencia-de-infecao-e-uso-de-antimicrobianos-nas-unidades-de-cuidados-continuados-2013.aspx>
- Donskey, C. J. (2013). Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections?. *American Journal of Infection Control*. 41, S12-S19.

- Dyson, D. H., Maxie, M. G. & Schnurr, D. (1998). Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small animal veterinary practice in Ontario. *Journal of the American Animal Hospital*. 34(4), 325-335.
- Ekiri, A.B., Morton, A.J., Long, M.T., MacKay, R.J. & Hernandez, J.A. (2010). Review of the epidemiology and infection control aspects of nosocomial *Salmonella* infections in hospitalized horses. *Equine Veterinary Education*. 22(12), 631–641.
- El Mikatti, N., Dillon, P. & Healy, T.E.J. (1999). Hygienic practices of consultant anaesthetists: a survey in the north-west region of the UK. *Anaesthesia*. 54, 13-18.
- Eugster, S., Schawalder, P., Gaschen, F. & Boerlin, P. (2004). A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. *Veterinary Surgery*. 33(5), 542-550.
- Ewers, C., Bethe, A., Wieler, L.H., Guenther, S., Stamm, I., Kopp, P. A. & Grobbel, M. (2011). Companion animals: a relevant source of extended-spectrum B-lactamase producing fluoroquinolone-resistant *Citrobacter freundii*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 37(1), 86–87.
- Faires, M.C., Traverse, M., Tater, K.C., Pearl, D. L. & Weese, J. S. (2010). Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* infections in dogs. *Emergency and Infectious Diseases*. 16(1), 69–75.
- Feng, Y., Tian, W., Lin, D., Luo, Q., Zhou, Y., Yang, T., Deng, Y., Liu, Y.H. & Liu, J. H. (2012). Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in pets from South China. *Veterinary Microbiology*. 160(3-4), 517-24.
- Fossum, Therese Welch., Dewey, Curtis W., Horn, Caroline V., Johnson, Ann L., MacPhail, Catriona M., Radlinsky, MaryAnn G., Schulz, Kurt S., Willard, Michael D. (2013). Principles of Surgical Asepsis. *Small Animal Surgery*. (4ª edição). (p.2). Missouri: Elsevier.
- Fox, J.G., Beaucage, C.M., Folta, C.A. & Thornton, G. W. (1981) Nosocomial transmission of *Serratia marcescens* in a veterinary hospital due to contamination by benzalkonium chloride. *Journal of Clinical Microbiology*. 14(2), 157–160.
- Francey, T., Gaschen, F., Nicolet, J. & Burnens, A.P. (2000). The role of *Acinetobacter baumannii* as a nosocomial pathogen for dogs and cats in an intensive care unit. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 14(2), 177–183.
- Franci, P., Dotto, G., Cattai, A. & Pasotto, D. (2015). Lethal septic shock after dental scaling in a healthy dog due to *Ochrobactrum anthropi*-contaminated propofol. *The Journal of Small Animal Practice*. 56, 345-347.
- Galatos, A.D. & Raptopoulos, D. (1995a). Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of age, positioning and type of surgical procedure. *The Veterinary Record*. 137(20), 513–516.

- Galatos, A.D. & Raptopoulos, D. (1995b). Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of preoperative fasting and premedication. *The Veterinary Record*. 137(19), 479–483.
- Galarneau, J.R., Fortin, M., Lapointe, J.M. & Girard C. (2003). *Citrobacter freundii* septicemia in two dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 15(3), 297–299.
- Gargiulo, D. A., Sheridan, J., Webster, C. S., Swift, S., Torrie, J., Weller, J., Henderson, K., Hannam, J. & Merry, A. F. (2012). Anaesthetic drug administration as a potential contributor to healthcare-associated infections: a prospective simulation based evaluation of aseptic techniques in the administration of anaesthetic drugs. *British Medical Journal: Quality Safety*. 21, 826-834.
- Gargiulo, D. A., Mitchell, S. J., Sheridan, J., Short, T. G., Swift, S., Torrie, J., Webster, C. S. & Merry, A. F. (2016). Microbiological contamination of drugs during their administration for anesthesia in the operating room. *Anesthesiology*. 124(4), 785-794.
- Gatoria, I.S., Saini, N.S., Rai, T.S. & Dwivedi, P. N. (2006). Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *The Journal of Small Animal Practice*. 47(12), 727–32.
- Gaynor, J.S., Dunlop, C.I., Wagner, A.E., Wertz, E.M., Golden, A. E. & Demme, W. C. (1999). Complications and mortality associated with anesthesia in dogs and cats. *Journal of American Animal Hospital Association*. 35, 13–17.
- Gibson, J.S., Morton, J.M., Cobbold, R.N., Filippich, L. J. & Trott, D. J. (2011). Risk factors for multidrug-resistant *Escherichia coli* rectal colonization of dogs on admission to a veterinary hospital. *Epidemiology and Infection*. 139(2), 197–205.
- Gil, L. & Redondo, J.I. (2013). Canine anaesthetic death in Spain: a multicenter prospective cohort study of 2012 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 40(6), e57–e67.
- Grimm, Kurt A., Lamont, Leigh A., Tranquilli, William J., Green, Stephen A. & Robertson, Sheila A. (2015). *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth edition of Lumb and Jones*. (5ª edição). Iowa: Wiley Blackell.
- Gronthal, T., Moodley, A., Nykasenoja, S., Junilla, J., Guardabassi, L., Thomson, K. & Rantala, M. (2014). Large outbreak caused by methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71 in a finnish veterinary teaching hospital – from outbreak control to outbreak prevention. *PLoS ONE*. 9(10): e110084.
- Hamilton, E., Kruger, J.M., Schall, W., Beal, M., Manning, S. D. & Kaneene, J. B. (2013). Acquisition and persistence of antimicrobial-resistant bacteria isolated from dogs and cats admitted to a veterinary teaching hospital. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 243(7), 990–1000.
- Harbarth, S., Sax, H. & Gastmeier, P. (2003). The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *Journal of Hospital Infection*. 54, 258-266.

- Highsmith, A. K., Greenhood, G. P. & Allen, J. R. (1982). Growth of nosocomial pathogens in multiple-dose parenteral medication vials. *Journal of Clinical Microbiology*. 15(6): 1024-8.
- Hoet, A. E., Van-Balen, J., Nava-Hoet, R. C., Bateman, S., Hillier, A., Dyce, J. & Wittum, T. E. (2013). Epidemiological profiling of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-positive dogs arriving at a veterinary teaching hospital. *Vector borne and Zoonotic Diseases*. 13(6), 385-93.
- Horan, T. C., Andrus, M. & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health-care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 36, 309-332.
- Hordijk, J., Schoormans, A., Kwakernaak, M., Duim, B., Broens, E., Dierikx, C., Mevius, D. & Wagenaar, J.A. (2013). High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase/AmpC-producing *Enterobacteriaceae* in cats and dogs. *Microbiology*. 4, 242.
- INFARMED. VADEMECUM: Classificação Farmacoterapêutica de Medicamentos; Denominações Comuns das Substâncias Activas de Medicamentos; Designações Normalizadas: Formas Farmacêuticas, Vias de Administração, Recipientes e Sistemas de Fecho. INFARMED, 2005.
- Iseppi, R., Messi, P., Anacarso, I., Bondi, M., Sabia, C., Condo, C. & Niederhäusern, S. (2015). Antimicrobial resistance and virulence traits in *Enterococcus* strains isolated from dogs and cats. *The New Microbiologica*. 38(3), 369-78.
- Jenkins, C.M., Winkler, K., Rudloss, E. & Kirby, R. (2001). Necrotizing fasciitis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 11(4), 229–305.
- Kerenyi, M., Borza, Z., Csontos, C., Ittzes, B. & Batai, I. (2011). Impact of medications on bacterial growth in syringes. *Journal of Hospital Infection*. 79, 265-266.
- Kirschke, D. L., Jones, T. F., Stratton, C. W., Barnett, J. A. & Schaffner, W. (2003). Outbreak of joint and soft-tissue infections associated with injections from a multiple-dose medication vial. *Clinical of Infectious Diseases*. 36(11):1369-73.
- Klevens, R. M., Edwards, J. R., Richards, C. L., Horan, T. C., Gaynes, R. P., Pollock, D. A. & Cardo, D. M. (2007). Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports*. 22, 160-166.
- Kogan, D. A., Johnson, L. R., Sturges, B. K., Jandrey, K. E. & Pollard, R. E. (2008). Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233(11), 1748-1755.
- Krediet, A. C., Kalkman, C. J., Bonten, M. J., Gigengack, A. C. M. & Barach, P. (2011). Hand-hygiene practices in the operating theatre: an observational study. *British Journal of Anaesthesia*. 1-6.
- Kukanich, K. S. & Lubbers, B. V. (2015). Review of *enterococci* isolated from canine and feline urine specimens from 2006 to 2011. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 51(3), 148-54.

- Lamata, C., Loughton, V., Jones, M., Alibhai, H., Armitage-Chan, E., Walsh, K. & Brodbelt, D. (2012). Risk of peri-operative regurgitation in a referral hospital population of dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 39(3), 266–274.
- Lee, J.A., Drobatz, K.J., Koch, M.W. & King, L. G. (2005). Indications for and outcome of positive-pressure ventilation in cats: 53 cases (1993-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 226(6), 924–931.
- Lin, D., Foley, S.L., Qi, Y., Han, J., Ji, C., Li, R., Wu, C., Shen, J. & Wang, Y. (2012). Characterization of antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections. *Journal of Applied Microbiology*. 113(1), 16–23.
- Lippert, A., Fulton, R. B. Jr. & Parr, A. (1988). Nosocomial infection surveillance in a small animal intensive care unit. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 24(6), 627–36.
- Lobetti, R.G., Joubert, K.E., Picard, J., Carstens, J. & Pretorius, E. (2002) Bacterial colonization of intravenous catheters in young dogs suspected to have parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 220(9), 1321–1324.
- Loeffler, A., Boag, A.K., Sung, J., Lindsay, J.A., Guardabassi, L., Dalsgaard, A. & Lloyd, D.H. (2005). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 56(4), 692–697.
- Loftus, R. W., Koff, M. D., Burchman, C. C., Schwartzman, J. D., Thorum, V., Read, M. E., Wood, T. A. & Beach, M. L. (2008). Transmission of pathogenic bacterial organisms in the anesthesia work area. *Anesthesiology*. 109(3), 399-407.
- Loeffler, A., Pfeiffer, D.U., Lloyd, D.H., Smith, H., Soares-Magalhaes, R. & Lindsay, J.A. (2010). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage in UK veterinary staff and owners of infected pets: new risk groups. *The Journal of Hospital Infection*. 74(3), 282–288.
- Loftus, R.W., Muffly, M. K., Brown, J. R., Beach, M. L., Koff, M. D., Corwin, H. L., Surgenor, S. D., Kirkland, K. B. & Yeager, M. P. (2010). Hand contamination of anesthesia providers is an important risk factor for intraoperative bacterial transmission. *Anesthesia and Analgesia*. 112(1): 98-105.
- Longfield, R., Longfield, J., Smith, L. P., Hyams, K.C. & Strohmer, M.E. (1984). Multidose medication vial sterility: an in-use study and review of the literature. *Infection Control*. 5(4): 165–9.
- Loudon I. (2013). Ignaz Phillip Semmelweis' studies of death in childbirth. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 106(11), 461-463.
- Magalhães, R. J. S., Loeffler, A., Lindsay, J., Rich, M., Roberts L., Smith, H., Lloyd, D. H. & Pfeiffer, D. U. (2010). Risk factors for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs and cats: a casecontrol study. *Veterinary Research*. 41(5), 55.
- Magill, S. S., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Kainer, M. A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., Nadle, J., Ray, S. M., Thompson, D. L., Wilson L. E & Fridkin S. K. (2012). Multistate point-prevalence survey of



- health care-associated infections. *The New England Journal of Medicine*. 370, 1198-1208.
- Mahida, N., Levi, K., Kearns, A., Snape, S. & Moppett, I. (2015). Investigating the impact of clinical anaesthetic practice on bacterial contamination of intravenous fluids and drugs. *Journal of Hospital Infection*. 90, 70-74.
- Marques, C., Belas, A., Franco, A., Aboim, C., Gama, L.T. & Pomba, C. (2017). Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx401>
- Marsella, R. (2016). *Pseudomonas aeruginosa* otitis. *Conference Proceedings: British Small Animal Veterinary Congress*.
- Marsh-Ng, M.L., Burney, D.P. & Garcia, J. (2007). Surveillance of infections associated with intravenous catheters in dogs and cats in an intensive care unit. *Journal of American Animal Hospital Association*. 43(1), 13–20.
- Marumo, K., Taguchi, K., Oniki, H., Endoh, M. & Sekine, H. (2004). Experimental confirmation of *Serratia marcescens* contamination in multiple-dose vials of heparin-saline solution. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 10(5): 288-92.
- Mathews, K.A., Brooks, M.J. & Valliant, A.E. (1996). A prospective study of intravenous catheter contamination. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*. 6(1), 33–43.
- Mattner, F. & Gastemeier, P. (2004). Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study. *American Journal of Infection Control*. 32(1):12-6.
- Mayhew, P. D., Freeman, L., Kwan, T. & Brown, D. C. (2012). Comparison of surgical site infection rates in clean and clean-contaminated wounds in dogs and cats after minimally invasive versus open surgery: 179 cases (2007-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 240(2), 193-198.
- McFarland, L. V. (1995). Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *American Journal of Infection Control*. 23(5), 295-305.
- Merry, A. F., Webster, C. S., Hannam, J., Mitchell, S. J., Henderson, R., Reid, P., Edwards, K. E., Jardim, A., Pak, N., Coper, J., Hopley, L., Frampton, C. & Short, T. G. (2011). Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomized clinical evaluation. *British Medical Journal*. 343, 730.
- Milton, A.P.P., Priya, G.B., Aravind, M., Parthasarathy, S., Saminathan, M., Jeeva, K. & Agarwal, R.K. (2015). Nosocomial infections and their surveillance in veterinary hospitals. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. 3(2s), 1-24.
- Morley, P.S. (2002). Biosecurity of veterinary practices. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. 18(1), 133–155.
- Morley, P. S. (2004). Surveillance for nosocomial infections in veterinary hospitals. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice*. 20, 561-576.

- Mostashari, F., Hartman, J. (2003). Syndromic surveillance: a local perspective. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 80(2): i1-i7.
- Muir, William W., Hubbell, John A. E., Bednarski, Richard. & Lerche, Philip. (2013). *Handbook of Veterinary Anesthesia*. (5ª edição). Missouri: Elsevier.
- Murphy, C., Reid-Smith, R.J., Prescott, J.F., Bonnett, B. N., Poppe, C., Boerlin, P., Weese, J. S., Janecko, N. & McEwen, S. A. (2009). Occurrence of antimicrobial resistant bacteria in healthy dogs and cats presented to private veterinary hospitals in southern Ontario: a preliminary study. *The Canadian Veterinary Journal*. 50(10), 1047–53.
- Murni, I., Duke, T., Triasih, R., Kinney, S., Daley, A. J. & Soenarto, Y. (2013). Prevention of nosocomial infections in developing countries, a systematic review. *Paediatrics and International Child Health*. 33(2), 61-78.
- Nakashima, A.K., Highsmith, A.K. & Martone, W.J. (1987). Survival of *Serratia marcescens* in benzalkonium chloride and in multiple-dose medication vials: Relationship to epidemic septic arthritis. *Journal of Clinical Microbiology*. 25(6): 1019–21
- Nuttall, T. & Cole, L.K. (2007). Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for treatment of *Pseudomonas* otitis in dogs. *Veterinary Dermatology*. 18(2), 69–77.
- Ogeer-Gyles, J., Mathews, K., Weese, J. S., Prescott, J. F. & Boerlin, P. (2006). Evaluation of catheter-associated urinary tract infections and multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolates from the urine of dogs with indwelling urinary catheters. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 229(10), 1584-1590.
- Ostrowsky, B. E., Whitener, C., Bredenberg, H. L., Carson, L. A., Holt, S., Hutwagner, L., Arduino, M. J. & Jarvis, W. R. (2002). *Serratia marcescens* bacteremia traced to an infused narcotic. *The New England Journal of Medicine*. 346(20), 1529-37.
- Peña, C., Cabot, G., Gómez-Zorrilla, S., Zamorano, L., Ocampo-Sosa, A., Murillas, J., Almirante, B, Pomar, V., Aguilar, M., Granados, A., Calbo, E., Rodríguez-Baño, J., Rodríguez-López, F., Tubau, F., Martínez-Martínez, L., Oliver, A. & Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). (2015). Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clinical Infectious Diseases*. 60(4), 539-48.
- Perez, C., Fujii, Y., Fauls, M., Hummel, J. & Breitschwerdt, E. (2011). Fatal aortic endocarditis associated with community-acquired *Serratia marcescens* infection in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47(2), 133–137.
- Petty, W.C., Heggors, J.P., Shelton, D.F. & Mendenhall, M.K. (1985). Viral and bacterial contamination of multiple-dose drug vials kept in anesthesia machines. *Anesthesiology*. 30(4): 465–8.
- Playford, E. G., Looke D. F., Whitby, M., Stackelroth, J., Harrison, K. & Watts, A. (1999). Endemic nosocomial gram-negative bacteraemias resulting in contamination of intravenous heparin infusions. *The Journal of Hospital Infection*. 42(1):21-6.

- Plumb, D. C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. (7ª edição). Stockholm, Wisconsin: PharmaVet Inc.
- Redondo, J., Rubio, M., Soler, G., Serra, I., Soler, C. & Gómez-Villamandos, R. J. (2007). Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *Journal of Veterinary Medicine. A physiology, pathology, clinical medicine*. 54(9), 470–477.
- Redondo, J., Suesta, P., Gil, L., Soler, G., Serra, I., & Soler, C. (2012a). Retrospective study of the prevalence of postanaesthetic hypothermia in cats. *The Veterinary Record*. 170(8), 206.
- Redondo, J., Suesta, P., Serra, I., Soler, C., Gil, L. & Gómez-Villamandos, R. J. (2012b). Retrospective study of the prevalence of postanaesthetic hypothermia in dogs. *The Veterinary Record*. 171(15), 374.
- Rodrigues, A. C. J. L. (2015). *Colonização nasal por staphylococci meticilina-resistente em portadores humanos saudáveis em contacto diário profissional com animais: frequência e estudo de seguimento*. Dissertação de Mestrado em Clínica. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Román E. L. (2010). Apuntes históricos sobre el manejo de la infección en el desarrollo de la cirugía. *Revista Chilena de Infectología*. 27(3), 228-232.
- Rotstein, C., Evans, G., Born, A., Grossman, R., Light, R. B., Magder, S., McTaggart, B., Weis, K. & Zhanel, G. G. (2008). Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Canada Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 19(1), 19-53.
- Ruscher, C., Lübke-Becker, A., Wleklinski, C. G., Soba, A., Wieler, L. H. & Walther, B. (2009). Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Veterinary Microbiology*. 126(1-2), 197-201.
- Sabino, C. V. & Weese, J.S. (2006). Contamination of multiple-dose vials in a veterinary hospital. *The Canadian Veterinary Journal*. 47(8): 779-82.
- Sanchez, S., McCrackin, M.A. S., Hudson, C.R., Maier, M., Bufington, T., Dam, Q., & Maurer, J. J. (2002). Characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates associated with nosocomial infections in dogs. *Journal of Clinical Microbiology*. 40(10), 3586–95.
- Schlich, Thomas. (2012). Asepsis and bacteriology: a realignment of surgery and laboratory science. *Medical History*. 56(3), 308-334.
- Schubert, A., Hyams, K.C. & Longfield, R.N. (1985). Sterility of anesthetic multiple-dose vials after opening. *Anesthesiology*. 62(5): 634–6.
- Seguela, J. & Pages, J.P. (2011). Bacterial and fungal colonisation of peripheral intravenous catheters in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 52(10), 531–535.
- Sheth, N. K., Post, G. T., Wisniewski T. R. & Uttech B. V. (1983). Multidose vials versus single-dose vials: a study in sterility and cost-effectiveness. *Journal of Clinical Microbiology*. 17(2): 377-379.

- Sievert, D.M., Ricks, P., Edwards, J.R., Schneider, A., Patel, J., Srinivasan, A., Kallen, A., Limbago, B., Fridkin, S. & National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN facilities. (2013). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 34(1), 1–14.
- Singh, A. (2016). Surgical Site Infections (SSI): Make them stop!. *Conference Proceedings: 38<sup>th</sup> Annual Ontario Association of Veterinary Technicians Conference & Trade Show*.
- Smarick, S. D., Haskins, S. C., Aldrich, J., Foey, J. E., Kass, P. H., Fudge, M. & Ling, G. V. (2004). Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(12), 1936-1940.
- Spelman, D. W. (2002). Hospital acquired infections. *The Medical Journal of Australia: Practices essentials*. 176, 286-291.
- Stull, J.W. & Weese, J. S. (2015). Environmental cleaning and disinfection. *Veterinary clinics: small animal practice*. 45(2s), xi-xii.
- Tait, A. R. & Tuttle, D. B. (1995). Preventing perioperative transmission of infection: a survey of anesthesiology practice. *Anesthesiology and Analgesia*. 80, 764-769.
- Thompson, G. D. & Thompson, D. F. (1992). The effect of the number of withdrawals on the sterility of multidose medication vials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 17(1): 61-4.
- Tillotson, K., Savage, C.J., Salman, M.D., Gentry-Weeks, C., Rice, D., Fedorka-Cray, P.J. & Traub-Dargatz, J.L. (1997). Outbreak of *Salmonella infantis* infection in a large animal veterinary teaching hospital. *The Journal of American Veterinary Medical Association*. 211(12), 1554–1557.
- Torres, A., Ferrer, M. & Badia, J. R. (2010). Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Infectious Diseases Society of America*. 51(1), S48-S53.
- Traverse, M. & Aceto, H. (2015). Environmental cleaning and disinfection. *Veterinary Clinics: small animal practice*. 45(2s), 299-330.
- Tremblay, C.L., Charlebois, A., Masson, L. & Archambault, M. (2013). Characterization of hospital-associated lineages of ampicillin resistant *Enterococcus faecium* from clinical cases in dogs and humans. *Microbiology*. 4(245), 1–11.
- Turk, R., Singh, A. & Weese, J. S. (2015). Prospective surgical site infection surveillance in dogs. *Veterinary Surgery*. 44(1), 2-8.
- Wedley, A.L., Maddox, T.W., Westgarth, C., Coyne, K. P., Pinchbeck, G. L., Williams, N. J. & Dawson, S. (2011). Prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in dogs in a cross-sectional, community-based study. *Veterinary Research*. 168(13), 354.

- Weese, J.S. & Armstrong, J. (2003). Outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease in a small animal veterinary teaching hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17(6), 813–6.
- Weese, J.S., Faires, M.C., Frank, L.A., Reynolds, L. M. & Battisti, A. (2012). Factors associated with methicillin resistant versus methicillin susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* infection in dogs. *The Journal of American Veterinary Medical Association*. 240(12), 1450–5.
- Wiebe V. J. (2015). Drug Therapy for Infectious Diseases of the Dog and Cat. Iowa: Willey Backwell.
- Willey, Joanne M., Sherwood, Linda M. & Woolverton, Christopher J. (2008). Prescott, Harley and Klein's Microbiology. (7<sup>a</sup> edição). Nova Iorque: McGraw-Hill.
- Wilson, D.V., Evans, A.T. & Miller, R. (2005). Effects of preanesthetic administration of morphine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 66(3), 386–390.
- Wright, J.G., Tengelsen, L.A., Smith, K.E., Bender, J. B., Frank, R. K., Grendon, J. H., Rice, D. H., Thiessen, M. B., Gilbertson, C. J., Sivapalasingam, S., Barrett, T. J., Besser, T. E., Hancock, D. D. & Angulo, F. J. (2005). Multidrug-resistant *Salmonella Typhimurium* in four animal facilities. *Emerging Infections Diseases*. 11(8), 1235–41.
- Yoo, J. H., Yoon, J. W., Lee, S. Y. & Park, H M. (2010). High prevalence of fluoroquinolone and methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine pyoderma and otitis externa in veterinary teaching hospital. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 20(4), 798-802.
- Yukawa S., Tsuyuki Y., Sato T., Fukuda A., Usui M. & Tamura Y. (2017). Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from dogs and cats in primary veterinary hospitals in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 0(0).

## **ANEXO I – Caso clínico anestésico de um cão. “Fidel”.**

Considera-se que a *anestesia* inclui cinco fases diferentes: pré-anestésica, indução, manutenção, recobro e pós-anestésica (Muir et al., 2013). Cada uma delas apresenta diferentes objetivos sendo o caso do “Fidel” uma ilustração de como um protocolo anestésico pode e deve ser variado.

O “Fidel” é um cão, Pastor Alemão, que se apresentou à consulta no Hospital Veterinário do Porto. Macho, com 7 anos, 40kg, sem antecedentes de doença, com vacinas e desparasitações em atraso. O estímulo iatrotópico foi prostração súbita e anorexia no dia da consulta (Figura 1).

Figura 1 - “Fidel”.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

### **Alterações ao exame clínico**

Apresentava diversas alterações como o estado mental deprimido, mucosas pálidas, TRC (tempo de repleção capilar) lento (>2 segundos), taquicardia de 165 bpm (batimentos por minuto) e taquipneia de 42 rpm (respirações por minuto), extremidades frias, palpação abdominal dolorosa e sensação de massa no abdómen cranial, pulso femoral normal mas pulso metatarsiano fraco.

A análise sanguínea completa (hemograma e perfil bioquímico geral) revelou: hematócrito (Htc) de 32%, hemoglobina (Hb) de 75 mg/dl, proteína totais (PT) de 4,3 g/dle lactato de 4,2 mmol/l.

Monitorizou-se de imediato a pressão arterial sistólica (PS), diastólica (PD) e média (PAM) através do método oscilométrico (DINAMAP®) apresentando-se normotenso com PAM entre 90 e 105 mmHg (Figura 2).

Figura 2 - Método oscilométrico (DINAMAP®). Pressões arteriais do “Fidel” à chegada.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

### **Alterações ecográficas**

Procedeu-se a uma “eco-fast” onde se detectou a presença de grande quantidade de líquido livre (sangue) e presença de massa esplénica. Rutura de baço seria o diagnóstico presumptivo mais provável.

### **Estabilização**

Procedeu-se à administração de oxigénio a 100% com máscara e cateterizou-se uma via periférica para administração de fluidos e medicamentos (Figura 3).

Nesta fase inicial administrou-se Lactato de Ringer (Braun®) a 5 ml/Kg/h durante 1 hora. Durante este período e como plano inicial de *analgesia* optou-se pela administração de uma dose de 3 mg/Kg de meperidina, cujo princípio activo é a Petidina, via IM. Uma vez que, havendo dor à palpação abdominal e presença de sinais de choque, com alteração dos parâmetros de perfusão (cor das mucosas, TRC, pulso, temperatura das extremidades, FC (frequência cardíaca) e estado mental), a petidina foi a escolhida nesta fase, devido às suas propriedades anticolinérgicas, ou seja, ao contrário dos outros opióides  $\mu$ -agonistas (embora fossem igualmente uma boa escolha inicial, ex: morfina e oximorfina), não promove bradicardia devido ao seu efeito vagolítico e eventual descompensação do choque circulatório (Plumb, 2011).

Figura 3 - Estabilização inicial do “Fidel”.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

Após os primeiros 40 minutos, o Htc baixou para 25%, as PT para 2,8 g/dl e a Hb para 65 g/L. A frequência cardíaca desceu para 157 bpm devido à reposição da volémia e a PAM manteve-se monitorizada, a cada 5 minutos, e sempre acima de 60 mmHg. Cateterizou-se uma segunda via endovenosa e foi administrado concentrado de eritrócitos, a 5 ml/Kg/h, mantendo-se a taxa de cristalóide.

### **Risco anestésico**

Com a classificação de risco anestésico ASA E (emergência) (ASA, 2014), procedeu-se à *anestesia geral* do animal.

### **Indução anestésica**

Administrou-se fentanil (5 µg/kg) IV, em 5 minutos, e diazepam (0,2 mg/kg) IV em 1 após administração de metade da dose do primeiro. De seguida, administrou-se alfaxalona (1 mg/kg) IV em 1 minuto, sendo suficiente para a entubação endotraqueal de 9,5 mm de diâmetro, acoplado a um circuito circular semi-fechado para administração de oxigénio e sevoflurano (Figura 4).

Para monitorização da PS, PD e PAM, cateterizou-se a artéria metatarsiana com catéter de 22G, podendo também ser útil para gasometria arterial posterior (Figura 5).



Figura 4 - Indução de anestesia geral.

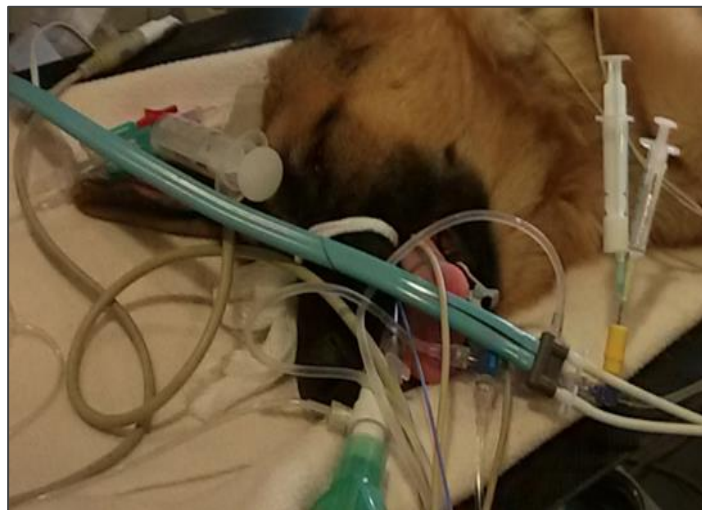


Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

Figura 5 - Cateterização da artéria metatarsiana.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

### **Anestesia local**

Por forma a manter doses baixas de anestesia inalatória, administrou-se lidocaína (2,5 mg/Kg) diluída em volume de NaCl 0.9% suficiente para administração IM e SC de toda a linha de incisão (Figura 6). A analgesia foi mantida com infusão contínua intravenosa de fentanil, com doses que variaram de 5 a 10  $\mu$ g/Kg/h durante o procedimento (Figura 7).

Figura 6 - Anestesia local. Administração subcutânea e intramuscular de lidocaína diluída em NaCl 0.9%.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

Figura 7 - Infusão contínua de fentanil.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

### **Manutenção anestésica**

Foi alcançada com anestesia volátil de sevoflurano a 1,5%. Realizou-se ventilação mecânica controlada por volume, utilizando um volume tidal de 400 mL, pausa inspiratória de 25% e uma FR entre 10 e 14 rpm, para manter uma fracção expirada de CO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg.

### **Monitorização**

Monitorizou-se o plano anestésico, electrocardiograma (ECG), temperatura, saturação de oxigénio, fracção de CO<sub>2</sub> expirado (FeCO<sub>2</sub>), pressões arteriais invasivas e FR.

Após 10 minutos do início da cirurgia e após manipulação da massa (Figura 8), com eventual agravamento da hemorragia, a PAM baixa até 50 mmHg e a FC sobe para 165. Neste momento, não se aumentou taxa de fluidos para corrigir a hipotensão, optando-se por esperar pela ligadura dos vasos roturados com hemorragia activa. Reduziu-se a concentração mínima alveolar (CAM) de sevoflurano de 1,5% para 0,5%, e aumentou-se a taxa de infusão contínua fentanil de 5 para 10 µg/Kg/h.

Uma vez corrigida a perda de sangue activa, iniciou-se a reposição de volémia de baixo volume (5-10 ml/Kg), guiado por um objectivo (PAM>60mmHg), com bólus de cristalóides e colóides de forma conjunta a 5 ml/Kg, em 15 min de cada fluido (Tetraspane Lactato de Ringer - Braun®). Após administração do primeiro bólus, a PAM subiu de 50 para 55 mmHg e após segundo bólus de fluido passou para 65mmHg. Nesta fase, manteve-se a fluidoterapia com cristalóide a 5 ml/Kg/h.

Aos 45 minutos do início da cirurgia, surgiram complexos ventriculares prematuros monomórficos ocasionais passando a bigéminos, sem hipotensão associada. Aos 50 minutos de cirurgia, ocorreu um episódio súbito de taquicardia ventricular e hipotensão (PAM = 55 mmHg). Nesta fase, administrou-se um bólus de 2 mg/Kg de lidocaína com boa resposta e o ECG normalizou, pelo que se manteve a lidocaína em infusão contínua na dose de 50 µcg/Kg/min.

Figura 8 - Exteriorização da massa abdominal.



Foto: Cedida pelo Hospital Veterinário do Porto, 2016.

Antes do encerramento da cavidade abdominal, administrou-se bupivacaína intraperitoneal a 0,25%, numa dose de 2 mg/Kg.

A temperatura rectal manteve-se entre valores de 34,4°C e 35,6°C, apesar de administração de calor através de manta eléctrica.

### **Recobro e pós-anestesia**

Após o término da cirurgia, o “Fidel” sofreu um período de disforia 10 minutos após-extubação. Para descartar possível dor, administrou-se um bólus de fentanil 0,25 µcg/kg. Como não houve resposta, foi administrado acepromazina em dose baixa 0,02 mg/kg.

Na zona de recobro foi fornecida suplementação de calor, oxigénio com cânula nasal e foi continuada a transfusão de sangue. Foi efectuada a monitorização hemodinâmica (constante com pressões arteriais invasivas, parâmetros de perfusão (FC, TRC, cor das mucosas, pulso, estado mental), FR, ECG e administrada fluidoterapia com cristalóide a 3 ml/Kg/h, durante as primeiras 8 horas.

Manteve-se infusão contínua de fentanil durante 12 horas, até ao final, seguida de administração de metadona 0,25 mg/kg, a cada 4 horas durante 24 horas, e depois a cada 6 horas, por forma a garantir a analgesia.

O “Fidel” teve alta 3 dias depois, iniciando ingestão voluntária de alimento no dia seguinte.

## **ANEXO II – Questionário sobre as boas práticas de assepsia e higiene no maneo e preparação de medicamentos no acto anestésico**

1. Está familiarizado com as propriedades de estabilidade, o modo de utilização e conservação dos medicamentos que administra?
2. Está familiarizado com as práticas recomendadas no manuseamento dos medicamentos para evitar a sua contaminação?
3. Esses medicamentos encontram-se armazenados e/ou em conservação em locais/superfícies limpas e desinfetadas com regularidade?
4. Quando, no acto anestésico/sedação, administra algum medicamento lava/desinfeta sempre as mãos antes ou usa luvas durante?
5. Quando, no acto anestésico/sedação, utiliza medicamentos em apresentação multidoso, apenas os utiliza quando estão devidamente identificados com a data e hora de abertura?
6. Quando, no acto anestésico/sedação, administra algum medicamento usa sempre seringas e agulhas esterilizadas?
7. Quando tem que administrar uma segunda dose, de um determinado medicamento, usa a mesma agulha que usou na primeira administração?
8. Quando necessita administrar mais do que um medicamento utiliza a mesma agulha para dosear e administrar os diferentes medicamentos (assumindo que a sua apresentação é compatível)?
9. Antes da administração de algum medicamento realiza a desinfecção com algum produto desinfetante (ex: álcool) da superfície da tampa de borracha antes de penetrar a agulha?
10. Se a administração for por via endovenosa, realiza a desinfecção com algum produto desinfetante (ex: álcool) da superfície da porta de entrada da linha de extensão de fluidos IV (sistema de soro)?
11. No final do acto anestésico/sedação, procede à eliminação de todo o material utilizado (seringas e agulhas) por forma a evitar a sua re-utilização?
12. Após utilização de um determinado medicamento anestésico, procede à assepsia (ex: álcool) da tampa de borracha?
13. Quando os medicamentos são abertos pela primeira vez, procede à identificação com a data e hora de abertura?
14. O CAMV possui algum tipo de sistema de vigilância e controlo de contaminação e infeção?

## **ANEXO III - Proposta de guia de boas práticas no manuseamento de medicamentos e outros na prevenção da contaminação adaptadas à realidade clínica veterinária em Portugal**

Tem como base as normas de orientação propostas pela *American Society of Anesthesiology*.

### **Recomendações mínimas:**

- ✓ Lavagem manual ou desinfecção antes ou uso de luvas durante a preparação;
- ✓ Uso de material estéril por cada animal intervencionado;
- ✓ Na necessidade de preparação de uma segunda dose do mesmo medicamento, utilizar nova agulha estéril;
- ✓ Na preparação de diferentes medicamentos - *cocktails* – utilizar agulha estéril e uma para cada medicamento;
- ✓ Desinfecção da tampa de borracha antes de penetrar com a agulha, com algodão embebido em álcool;
- ✓ Desinfecção da porta de entrada da linha de extensão IV antes de proceder à administração, com algodão embebido em álcool;
- ✓ Desinfecção do pescoço das ampolas de vidro, com algodão embebido em álcool e deixar secar ao ar, antes da abertura;
- ✓ Medicamentos deverão ser utilizados em determinada área e só para esse fim (ex: apenas em animais internados, apenas em animais em cirurgia, apenas em emergências);
- ✓ Medicamentos utilizados, cuja técnica de assepsia não foi assegurada, em situações de emergência, devem ser considerados contaminados e descartados;
- ✓ Ampolas de dose-única abertas devem ser imediatamente descartadas;
- ✓ Os dispositivos de infusão e administração de fluidos: devem ser usados apenas para um animal e adequadamente descartados após o seu uso;
- ✓ O tamanho da agulha deve ser o mínimo considerando a viscosidade do medicamento.

### **Recomendações ideais:**

- ✓ Lavagem manual ou desinfecção antes ou uso de luvas durante a preparação;
- ✓ Uso de material estéril por cada animal intervencionado;
- ✓ Na necessidade de preparação de uma segunda dose do mesmo medicamento, utilizar seringa e agulha estéreis;

- ✓ Na preparação de diferentes medicamentos - *cocktails* – utilizar seringa e agulha estéreis e um conjunto para cada medicamento;
- ✓ Desinfecção da tampa de borracha antes de penetrar com a agulha, com algodão embebido em álcool;
- ✓ Desinfecção da tampa de borracha após utilização, com algodão embebido em álcool;
- ✓ Desinfecção da porta de entrada da linha de extensão IV antes de proceder à administração, com algodão embebido em álcool;
- ✓ Não administrar medicamentos em apresentações de dose-única ou ampolas a múltiplos pacientes ou combinar sobras para uso mais tarde;
- ✓ Ampolas de dose-única abertas devem ser imediatamente descartadas;
- ✓ Medicamentos deverão ser utilizados apenas para um único paciente e só para esse fim (ex: apenas em animais internados, apenas em animais em cirurgia, apenas em emergências);
- ✓ Medicamentos utilizados, cuja técnica de assepsia não foi assegurada, em situações de emergência, devem ser considerados contaminados e descartados;
- ✓ Os dispositivos de infusão e administração de fluidos: devem ser usados apenas para um animal e adequadamente descartados após o seu uso.
- ✓ O tamanho da agulha deve ser o mínimo considerando a viscosidade do medicamento.

## **ANEXO IV - Proposta de vários sistemas de vigilância de controlo da contaminação e infeção**

Existem vários sistemas, com métodos de aplicação e exigências económicas distintas, que poderão ser implementados consoante a natureza, objectivo e epidemiologia do CAMV.

### **✓ Vigilância de infeções associadas a dispositivos invasivos**

Consiste na vigilância de sintomas ou sinais clínicos de infeção associada a dispositivos invasivos (ex: catéter IV, catéter urinários, próteses, materiais ortopédicos).

Exige apenas observação do estado clínico do animal e do local de inserção do dispositivo, assim como o acompanhamento do animal após alta clínica, seja através de consultas ou contacto telefónico.

Vantagem: económico. Desvantagens: no caso de exigir telefonemas entre clínico e proprietário, a descrição do proprietário pode ser falaciosa; não se determina o agente etiológico excepto se se proceder a uma cultura.

### **✓ Vigilância baseada na ocorrência de síndromes**

Este método consiste em identificar, em animais hospitalizados, sinais clínicos ou sintomas de infeção não relacionados com a sua condição (Mostashari & Hartman, 2003).

Estas síndromes podem ser:

- Alterações agudas do aparelho respiratório (tosse, sons pulmonares anormais, dispneia ou taquipneia, espirro, descargas nasais);
- Alterações agudas do aparelho gastrointestinal (diarreia, vômito, dor ou desconforto abdominal);
- Pirécia de origem desconhecida;
- Septicémia;
- Ferida cirúrgica (inflamação, infeção ou secreção).

Vantagem: económico. Desvantagens: a infeção é assumida por exclusão, ou seja, por defeito, não se estabelecendo o agente etiológico responsável nem a sua origem, excepto se realizada a pesquisa de identificação.



✓ **Vigilância de um agente etiológico específico**

É um método de vigilância de agentes que normalmente se encontram associados a infeções nosocomiais (ex: *salmonella* spp.), podendo consistir na recolha de diferentes amostras (ex: fezes, sangue e urina) em momentos intervalados.

Vantagem: permite a monitorização do agente etiológico, determinação da taxa de prevalência, incidência em infeções nosocomiais e atuar preventivamente.

Desvantagens: exige tempo e recursos humanos e disponibilidade económica do CAMV.

✓ **Vigilância ambiental**

Neste método devem ser submetidas a análise, por rotina, várias amostras dos diferentes ambientes clínicos, equipamentos médicos e fomites (ex: estetóscopios, telefones, frascos multi-dose, computadores e teclados).

Vantagem: permite a monitorização de agentes patogénicos ambientais que podem estar na origem de focos de infeção, permitindo ao CAMV actuar de forma preventiva.

Desvantagem: pouco económico.

✓ **Vigilância laboratorial**

O diagnóstico laboratorial pode ser utilizado como vigilância ativa (com objectivo específico) ou passiva (recolha, por rotina, de amostras dos pacientes para procura de agentes patogénicos).

Vantagem: confirmação do agente e permite atuar especificamente sobre ele.

Desvantagens: pouco económico em ambas as vertentes; impede a atuação imediata em focos de infeção, quando em vigilância ativa.